

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Poznámka: Toto SPC, označení na obalu a příbalová informace je verze platná v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise kompetentní autority členského státu ve spojení s referenčním členským státem zaktualizují informace přípravku, jak je požadováno. Proto toto SPC, označení na obalu a příbalová informace nemusí nutně představovat aktuální text.

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje fluconazolium 150 mg.

Pomocné látky: jedna tobolka také obsahuje 149,12 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

150 mg tvrdé želatinové tobolky, víčko i tělo tyrkysově modré. Potisk černým inkoustem "Pfizer" a s černě napsanou zkratkou přípravku "FLU-150. Velikost tobolky 1.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Diflucan je indikován u dospělých pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1):

- Akutní vaginální kandidózy, pokud lokální léčba není dostačující.
- Léčba kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není dostačující.

Léčbu je možné začít ještě před obdržением výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Jednorázová dávka 150 mg.

Zvláštní populace

*Starší*

Pokud nejsou známky poškození ledvin, platí normální doporučení pro dávkování.

*Renální poškození*

Flukonazol se v nezměněné formě vylučuje převážně močí. Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat.

*Jaterní poškození*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, má být pacientům s jaterní dysfunkcí podáván flukonazol s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětské populace v indikaci kandidóza genitálu nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje pro pediatrickou populaci jsou popsány v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

### Způsob podání

Tobolky se polykají celé nezávisle na jídle.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, k příbuzným azolovým látkám nebo ke kterékoliv pomocné látce přípravku (viz bod 6.1).

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimozid, chinidin a erythromycin je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Diflucan podáván s opatrností (viz také 4.2).

### Hepatobiliární systém

Diflucan je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby přípravkem Diflucan abnormální hodnoty jaterních testů, musí být byli pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození. Pacient by měl být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

### Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit.

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být přípravek Diflucan podáván s opatrností. Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

### Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Dermatologické reakce

Zřídka se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva

jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

#### Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčeni léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

#### Terfenadin

Současné podávání přípravku Diflucan v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz bod 4.3 a 4.5).

#### Pomocné látky

Přípravek Diflucan tobolky obsahuje laktosu a nesmí se podávat pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsade de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba nemocného pečlivě sledovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsade de pointes*. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin: Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

**Halofantrin:** Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plasmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky:

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

**Rifampicin:** Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřeně.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silný inhibítor isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibítor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibítor CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

**Alfentanil:** Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC<sub>10</sub> alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

**Amitriptylin, nortriptylin:** Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

**Amfotericin B:** Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

**Antikoagulační:** Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulační kumarinového typu současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky warfarinu může být nezbytná.

**Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam:** Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7-násobek respektive 2,2-násobek. Flukonazol 200 mg denně

podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4-násobek respektive 2,3-násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipine, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol zvyšuje systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celekoxib: Během současné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celekoxibem (200 mg) se zvýšily C<sub>max</sub> a AUC celekoxibu o 68 % respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celekoxibu na polovinu.

Cyklofosamid: Kombinovaná léčba s cyklofosamidem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvažuje, pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatininkinázy. Podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatininkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rabdomyolýza.

Imunosupresiva (t.j. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8-násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může až pětinašobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E- 31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

**Methadon:** Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

**Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):** Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly  $C_{max}$  a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 %, resp. 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny  $C_{max}$  a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 % resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

**Fenytoin:** Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC<sub>24</sub> fenytoinu o 75 % a  $C_{min}$  o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

**Prednison:** Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adreno-kortikální nedostatečnosti po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismus prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adreno-kortikální nedostatečnosti.

**Rifabutin:** Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

**Sachinavir:** Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %,  $C_{max}$  o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

**Látky obsahující sulfonylmočovinu:** Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních sloučenin sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibeklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonylmočoviny.

**Theofylin:** V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu střední plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

**Vinka alkaloidy:** Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

**Vitamin A:** Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS.



Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$  vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%) resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

Zidovudin: Flukonazol zvyšuje  $C_{max}$  a  $AUC$  zidovudinu o 84 % respektive 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

Azithromycin: V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

Perorální kontraceptiva: Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly  $AUC$  ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40% resp. 24%. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o několika stech těhotných ženách léčených standardními dávkami flukonazolu (<200 mg/den), podávaného v jednorázových nebo opakovaných dávkách během prvního trimestru neprokázaly žádný nežádoucí účinek na plod. Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radio-humerální synostóza), jejichž matky byly léčeny pro kokcidioidomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3)

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

##### Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších než jsou koncentrace plazmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

##### Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Žádné studie sledující účinek přípravku Diflucan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Diflucan a nemají řídit ani obsluhovat stroje pokud se tyto příznaky objeví.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Diflucan s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nelze stanovit z dostupných údajů).

Orgánový systém	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Anafylaxe
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížení chuti k jídlu	Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hypokalemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Torsades de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka (viz bod 4.4)	Vyrážka po podání léku (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní

			generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Myalgie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

#### Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

#### **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby.

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina – antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty  
ATC kód: J02AC01

#### Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosterol demethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14  $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 – 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrimem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

#### Citlivost *in vitro*

*In vitro*, flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojivou klinickou odpovědí na léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

#### Mechanismus of rezistence

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy *kandid* než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

#### Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid (S</R>) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

A. = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

#### Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciální dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

### Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

### Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno v změněné formě moči. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

### Exkrece

Plazmatický poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

### Farmakokinetika u renálního poškození

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

### Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.h/ml na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28 týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30-131) v den 7 a 47

(rozmezí 27-68) v den 13. Plocha pod křivkou ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) byla 271 (rozmezí 173-385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292-734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167-566) v den 13. Distribuční objem ( $\text{ml}/\text{kg}$ ) byl 1183 (rozmezí 1070-1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510-2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040-1680) v den 13.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika.  $C_{\text{max}}$  byla  $1,54 \mu\text{g}/\text{ml}$  a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo  $C_{\text{max}}$ . U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu ( $74 \text{ ml}/\text{min}$ ), procento látky odstraněné v nezměněné podobě močí (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu ( $0,124 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$ ) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

#### Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2; 2,5; 5 nebo  $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$  (přibližně 2 - 7x vyššími dávkami, než jsou doporučeny pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samic potkanů léčených dávkami 5 a  $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$  byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

#### Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samic a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo  $75 \text{ mg}/\text{kg}$ .

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo  $10 \text{ mg}/\text{kg}$ ; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a  $50 \text{ mg}/\text{kg}$  a vyšších. Při dávkách v rozmezí od  $80 \text{ mg}/\text{kg}$  do  $320 \text{ mg}/\text{kg}$  byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kranio-faciální osifikace.

Při perorálních dávkách  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  do  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Natrium-lauryl-sulfát

Víčko a tělo tobolky:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)

Potiskový inkoust:

Šelak, černý oxid železitý, butanol, bezvodý ethanol, čištěná voda, propylenglykol, ethanol denaturovaný methanolem, isopropylalkohol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

150 mg tvrdé tobolky: balení - průhledný PVC blistr nebo balení – bílý neprůhledný PVC/PVDC blistr s Al fólií.

Velikost balení: 1 tvrdá tobolka

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplní se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}





## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 100 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 200 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fluconazol 50 mg  
Pomocné látky: jedna tobolka obsahuje 49,70 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg flukonazolu  
Pomocné látky: jedna tobolka obsahuje 99,41 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg flukonazolu  
Pomocné látky: jedna tobolka obsahuje 149,12 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg flukonazolu  
Pomocné látky: jedna tobolka obsahuje 198,82 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

50mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko tyrkysově modré, potisk černým inkoustem "Pfizer" a "FLU-50. Velikost tobolky 4.

100mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko modré, potisk černým inkoustem "Pfizer" a "FLU-100. Velikost tobolky 2.

150mg tvrdé želatinové tobolky, víčko i tělo tyrkysově modré, potisk černým inkoustem "Pfizer" a "FLU-150. Velikost tobolky 1.

200mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko fialové potisk černým inkoustem "Pfizer" a "FLU-200. Velikost tobolky 1.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Diflucan (flukonazol) je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u dospělých k léčbě:

- Kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4)
- Kokeidioidomykózy (viz bod 4.4)
- Invazivní kandidózy

- Slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy
- Chronické orální atrofické kandidózy (záněty vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.
- Vaginální kandidózy akutní či rekurentní; pokud lokální léčba není dostačující.
- Kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není dostačující.
- Dermatomykózy včetně *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, a kožních kandidových infekcí, je-li indikována systémová léčba.
- *Tinea unguinum* (*onychomykóza*), pokud jiná agens nejsou účinná

Diflucan je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu
- Ke snížení výskytu rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a mladistvých ve věku od 0 do 17 let:

Diflucan se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů. Diflucan se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržением výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Dávka má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k rekurenci infekce.

Dospělí

<b>Indikace</b>		<b>Dávkování</b>	<b>Trvání léčby</b>
<b>Kryptokokóza</b>	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Iniciální dávka 400 mg v den 1 Následující dávka: 200 mg až 400 mg denně	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
<b>Kokcidioidomykóza</b>		200 mg až 400 mg	11 měsíců až 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
<b>Invazivní kandidóza</b>		Iniciální dávka: 800 mg v den 1 Následující dávka: 400 mg denně	Obecně doporučené trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.
<b>Léčba slizniční kandidózy</b>	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy) Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidóza jícnu	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	14 až 30 dní (až do remise kandidózy jícnu) Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg denně	7 až 21 dní Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu imunity.

<b>Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu</b>	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
	-Kandidóza jícnu	100 až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
<b>Kandidóza genitálu</b>	- Akutní vaginální kandidóza - Kandidová balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	- Léčba a prevence rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně	Udržovací dávka: 6 měsíců.
<b>Dermatomykóza</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>kandidové infekce</i>	150 mg jednou týdně nebo 50 mg jednou denně	2 až 4 týdny, <i>tinea pedis</i> může vyžadovat délku léčby až 6 týdnů
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jednou týdně	.1 až 3 týdny
		50 mg jednou denně	2 až 4 týdny
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onychomycosis</i> )	150 mg jednou týdně	Léčba by měla pokračovat až do té doby, kdy jnehet poškozený infekcí je nahrazen nehtem novým. To obvykle trvá 3 až 6 měsíců a u nehtů palců 6 až 12 měsíců, respektive. Růst nehtů je ale velmi individuální a záleží i na věku pacienta. I po úspěšné léčbě dlouhodobé chronické infekce nehtu může někdy přetrvávat jeho deformace.

<b>Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií</b>		200 mg až 400 mg	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm <sup>3</sup> .
---	--	------------------	--

### Zvláštní populace

#### *Starší*

Dávkování má být upraveno na základě renální funkce (viz *Renální poškození*).

#### *Renální poškození*

Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně dětí) s poruchou renální funkce léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciační dávku 50 – 400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu	Procento doporučené dávky
> 50	100 %
≤ 50 ( bez dialýzy)	50 %
Pravidelná dialýza	100 % po každé dialýze

Pacienti na pravidelné dialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé dialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

#### *Jaterní poškození*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, měl by být přípravek Diflucan pacientům s jaterní dysfunkcí podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Maximální dávka 400mg denně nesmí být u dětí překročena.

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Diflucan se podává v jedné denní dávce každý den.

Děti se sníženou renální funkcí – viz dávkování v bodě „*Renální poškození*“ Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s renální insuficiencí studována (pro „*Donošené novorozence*“ s nezralou funkcí ledvin, prosím čtěte níže).

*Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dní do 11 let*

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
- Slizniční kandidóza	Počáteční dávka 6 mg/kg Následující dávky: 3 mg/kg denně	První den léčby je vhodné podat iniciační dávku 6 mg/kg, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
- Invazivní kandidóza - Kryptokoková meningitida.	Dávka: 6 až 12 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence.	Dávka: 6 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
- Profylaxe kandidové infekce u imunitně oslabených pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Užití u dospělých).

*Mladiství (ve věku od 12 do 17 let):*

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí lékař zhodnotit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu, než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatrické populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatrické indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidóza genitálu nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

*Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)*

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené, viz bod 5.2.

<b>Věková skupina</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
Novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 72 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg dose jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 48 hodin	Maximální dávka dávka 12mg/kg každých 48 hodin.

Způsob podání

Diflucan lze podávat buď perorálně nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání, nebo *obráceně*, není nutné měnit denní dávku.

Tobolky se polykají celé nezávisle na jídle.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, k příbuzným azolovým látkám nebo ke kterékoliv pomocné látce přípravku (viz bod 6.1).

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimozid, chinidin a erythromycin je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Tinea capitis

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se Diflucan nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

#### Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Systémové endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy jako jsou *parakocidiodomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplazmóza* jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Diflucan podáván s opatrností (viz také 4.2).

#### Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Diflucan podáván s opatrností.

Diflucan je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby přípravkem Diflucan abnormální hodnoty jaterních testů, musí být pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození. Pacient by měl být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

#### Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit.

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být flukonazol podáván s opatrností. Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodloužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

#### Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Dermatologické reakce

Zřídka se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

#### Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčeni léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

#### Terfenadin

Současné podávání přípravku Diflucan v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

#### Pomocné látky

Přípravek Diflucan tobolky obsahuje laktosu a nesmí se podávat pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:*

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsades de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba nemocného pečlivě sledovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).



**Chinidin:** Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

**Erythromycin:** Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

**Halofantrin:** Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plasmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky:

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

**Rifampicin:** Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřevě.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silný inhibitorem isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibitorem CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

**Alfentanil:** Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC<sub>10</sub> alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

**Amitriptylin, nortriptylin:** Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

**Amfotericin B:** Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

**Antikoagulancia:** Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu

prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulanty kumarinového typu současně s fluconazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky warfarinu může být nezbytná.

Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam: Po perorálním podání midazolamu způsoboval fluconazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání fluconazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7-násobek, respektive 2,2-násobek. Fluconazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4-násobek, respektive 2,3-násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě s fluconazolem. Jestliže je u pacientů léčených fluconazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Bylo pozorováno, že fluconazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Fluconazol zvyšuje systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celecoxib: Během současné léčby fluconazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se zvýšily C<sub>max</sub> a AUC celecoxibu o 68 %, respektive 134 %. Při kombinovaném podání s fluconazolem může být nezbytné snížit dávky celecoxibu na polovinu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba s cyklofosfamidem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a fluconazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že fluconazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

Inhibitory HMG-CoA reductázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvažuje, pokud se fluconazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatininkinázy. Podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatininkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rabdomyolýza.

Imunosupresiva (t.j. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporin: Fluconazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání fluconazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8-násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, fluconazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávek sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může až pětinasobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E- 31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

Methadon: Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly  $C_{max}$  a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 %, respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny  $C_{max}$  a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 %, resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC<sub>24</sub> fenytoinu o 75 % a  $C_{min}$  o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adrenokortikální nedostatečnosti po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismus prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adrenokortikální nedostatečnosti.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %,  $C_{max}$  o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Látky obsahující sulfonylmočovinu: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních sloučenin sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu střední plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

Vinka alkaloidy: Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

Vitamin A: Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$  vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%), resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

Zidovudin: Flukonazol zvyšuje  $C_{max}$  a  $AUC$  zidovudinu o 84 % respektive 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

Azithromycin: V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

Perorální kontraceptiva: Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly  $AUC$  ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40%, resp. 24% . Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o několika stech těhotných ženách léčených standardními dávkami flukonazolu (<200 mg/den), podávaného v jednorázových nebo opakovaných dávkách během prvního trimestru neprokázaly žádný nežádoucí účinek na plod. Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidioidomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3)

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

##### Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších než jsou koncentrace plazmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

#### Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie sledující účinek přípravku Diflucan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Diflucan a nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud se tyto příznaky objeví.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Diflucan s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nelze stanovit z dostupných údajů).

Orgánový systém	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a neutropenie
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu	Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Somnolence, insomnie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	
Srdeční poruchy			Torsades de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod

	(viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	(viz bod 4.4)	4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka (viz bod 4.4)	Vyrážka po podání léku (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Myalgie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

#### Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

#### **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba (s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby).

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina – antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty  
ATC kód: J02AC01

#### Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů, nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v

dávce 200 – 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů, nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrimem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

#### Citlivost in vitro

*In vitro* flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý, třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojuvící klinickou odpovědí na léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

#### Mechanismus of resistance

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy *kandid* než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

#### Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid (S≤/R>) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

A. = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

### Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciální dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

### Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

### Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno v změněné formě moči. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

### Exkrece

Plazmatický poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkrekční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

### Farmakokinetika u renálního poškození

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

### Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie sjednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.h/ml na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání



3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28 týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30-131) v den 7 a 47 (rozmezí 27-68) v den 13. Plocha pod křivkou ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) byla 271 (rozmezí 173-385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292-734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167-566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070-1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510-2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040-1680) v den 13.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika.  $C_{\text{max}}$  byla 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla  $76,4 \pm 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo  $C_{\text{max}}$ . U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento látky odstraněné v nezměněné podobě močí (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

#### Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2;2,5;5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 27x vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samic potkanů léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

#### Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samic a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo 10 mg/kg; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kraniofaciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozenců mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

### Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Natrium-lauryl-sulfát

### Víčko a tělo tobolky:

50mg tobolky  
Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)

100mg tobolky  
Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Erythrosin (127)  
Patentní modř V (E131)

150mg tobolky  
Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)

200mg tobolky  
Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Sodná sůl erythrosinu (E127)  
Indigokarmín (E132)

### Potiskový inkoust:

Šelak, černý oxid železitý, butanol, bezvodý ethanol, čištěná voda, propylenglykol, ethanol denaturovaný methanolem, isopropylalkohol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

5 let

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

50mg a 150mg tvrdé tobolky: balení - průhledný PVC blistr nebo balení – bílý neprůhledný PVC/PVDC blistr s hliníkovou fólií.

100mg a 200mg tvrdé tobolky: balení - průhledný PVC blistr nebo balení – bílý neprůhledný PVC/PVDC blistr s hliníkovou fólií.

Velikost balení: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 nebo 500tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplní se národní údaje]

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml perorální roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml perorálního roztoku obsahuje fluconazol 5 mg.

Pomocné látky: 1 ml také obsahuje 0,1334 g sacharózy a 0,9635 g glycerolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý bezbarvý až slabě žlutý roztok s viskozitou vyšší než má voda.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Diflucan (flukonazol) je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

#### **Diflucan je indikován u dospělých k léčbě:**

- Kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4)
- Kokcidioidomykózy (viz bod 4.4)
- Invazivní kandidózy
- Slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy
- Chronické orální atrofické kandidózy (záněty vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.
- Vaginální kandidózy akutní či rekurentní; pokud lokální léčba není dostačující.
- Kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není dostačující.
- Dermatomykózy včetně *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, a kožních kandidových infekcí, je-li indikována systémová léčba.
- *Tinea unguium* (*onychomykóza*), pokud jiná agens nejsou účinná.

#### Diflucan je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu
- Ke snížení výskytu rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a mladistvých ve věku od 0 do 17 let:

Diflucan se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů. Diflucan se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržáním výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávka má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k rekurenci infekce.

### Dospělí

<b>Indikace</b>		<b>Dávkování</b>	<b>Trvání léčby</b>
<b>Kryptokokóza</b>	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Iniciální dávka: 400 mg v den 1 Následující dávka: 200 mg až 400 mg denně	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
<b>Kokcidioidomykóza</b>		200 mg až 400 mg	11 měsíců až do 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
<b>Invazivní kandidóza</b>		Iniciální dávka: v den 1 800 mg Následující dávka: 400 mg denně	Obecně doporučené trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.

<b>Léčba slizniční kandidóza</b>	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy). Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidóza jícnu	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	14 až 30 dní až do remise kandidózy jícnu) Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg denně	7 až 21 dní Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu imunity.
<b>Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu</b>	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
	- Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
<b>Kandidóza genitálu</b>	- Akutní vaginální kandidóza - Kandidové balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	- Léčba a prevence rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně	Udržovací dávka: 6 měsíců.

<b>Dermatomykóza</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>kandidové infekce</i>	150 mg jednou týdně nebo 50 mg jednou denně	2 až 4 týdny, <i>tinea pedis</i> může vyžadovat délku léčby až 6 týdnů
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jednou týdně	. 1 až 3 týdny
		50 mg jednou denně	2 až 4 týdny
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onychomycosis</i> )	150 mg jednou týdně	Léčba by měla pokračovat až do té doby, kdy jnehet poškozený infekcí je nahrazen nehtem novým. To obvykle trvá 3 až 6 měsíců a u nehtů palců 6 až 12 měsíců, respektive. Růst nehtů je ale velmi individuální a záleží i na věku pacienta. I po úspěšné léčbě dlouhodobé chronické infekce nehtu může někdy přetrvávat jeho deformace.
<b>Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií</b>		200 mg až 400 mg	Léčba by má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm <sup>3</sup> . :

### Zvláštní populace

#### *Starší*

Dávkování má být upraveno ma základě renální funkce (viz *Renální poškození*).

#### *Renální poškození*

Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně dětí) s poruchou renální funkce léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciální dávku 50 – 400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu	Procento doporučené dávky
> 50	100 %
≤ 50 ( bez dialýzy)	50 %
Pravidelná dialýza	100 % po každé dialýze

Pacienti na pravidelné dialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé dialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

#### *Jaterní poškození*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, měl by být přípravek Diflucan pacientům s jaterní dysfunkcí podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Maximální dávka 400mg denně nesmí být u dětí překročena.

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Diflucan se podává v jedné denní dávce každý den.

Děti se sníženou renální funkcí – viz dávkování v bodě „Renální poškození“ Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s renální insuficiencí studována (pro „Donošené novorozence“ s nezralou funkcí ledvin, prosím čtěte níže).

#### *Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dní do 11 let*

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
- <b>Slizniční kandidóza</b>	Počáteční dávka 6 mg/kg Následující dávky: 3 mg/kg denně	První den léčby je vhodné podat iniciační dávku 6 mg/kg, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
- Invazivní kandidózy - Kryptokoková meningitida.	Dávka: 6 až 12 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence.	- Dávka: 6 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
- Profylaxe kandidové infekce u imunitně oslabených pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Užití u dospělých).

#### *Mladiství (ve věku od 12 do 17 let):*

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí lékař zhodnotit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatrické populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatrické indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidózy genitálu nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

#### *Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)*

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené, viz bod 5.2.



<b>Věková skupina</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
Novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 72 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg dose jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 48 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 48 hodin.

#### Způsob podání

Diflucan lze podávat buď perorálně nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání, nebo *obráceně*, není nutné měnit denní dávku.

Diflucan se užívá nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, k příbuzným azolovým látkám nebo ke kterékoliv pomocné látce přípravku (viz bod 6.1).

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimoqid, chinidin a erythromycin je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Tinea capitis

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se Diflucan nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

#### Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Systémové endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy jako jsou *parakokciidiodomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplasmózas* jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Diflucan podáván s opatrností (viz také 4.2).

#### Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Diflucan podáván s opatrností.

Diflucan je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby přípravkem Diflucan abnormální hodnoty jaterních testů, musí být byli pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození.

Pacient by měl být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

#### Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit.

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být flukonazol podáván s opatrností. Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

#### Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Dermatologické reakce

Zřídka se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

#### Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčeni léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

#### Terfenadin

Současné podávání přípravku Diflucan v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

#### Pomocné látky

Přípravek Diflucan perorální roztok obsahuje glycerol. Glycerol může způsobit bolest hlavy, žaludeční nevolnost a průjem (viz bod 4.8).

Přípravek Diflucan perorální roztok obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance fruktózy, malabsorbce glukózy-galaktózy nebo deficiencí sacharózy-isomaltózy nesmí tento přípravek užívat.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

**Cisaprid:** Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsade de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

**Terfenadin:** Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba nemocného pečlivě sledovat.

**Astemizol:** Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

**Pimozid:** Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

**Chinidin:** Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

**Erythromycin:** Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

**Halofantrin:** Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky:

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

**Rifampicin:** Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřeně.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silný inhibítor isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibítor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibítor CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

Alfentanil: Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC<sub>10</sub> alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

Amfotericin B: Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

Antikoagulancia: Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulancia kumarinového typu současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky warfarinu může být nezbytná.

Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam: Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7-násobek respektive 2,2-násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4-násobek respektive 2,3-násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipine, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol zvyšuje systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celekoxib: Během současné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celekoxibem (200 mg) se zvýšily C<sub>max</sub> a AUC celekoxibu o 68 % respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celekoxibu na polovinu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba s cyklofosfamidem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

**Fentanyl:** Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

**Inhibitory HMG-CoA reductázy:** Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvažuje, pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rabdomyolýzy a má se sledovat hladiny kreatininkinázy. Podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatininkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rabdomyolýza.

**Imunosupresiva (t.j. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):**

**Cyklosporin:** Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8-násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

**Everolimus:** Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

**Sirolimus:** Flukonazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

**Takrolimus:** Flukonazol může až pětinašobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

**Losartan:** Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E- 31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

**Methadon:** Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

**Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):** Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly  $C_{max}$  a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 % respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny  $C_{max}$  a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 % resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxicam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

**Fenytoin:** Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC<sub>24</sub> fenytoinu o 75 % a  $C_{min}$  o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

**Prednison:** Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adreno-kortikální nedostatečnosti po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismu prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adreno-kortikální nedostatečnosti.

**Rifabutin:** Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

**Sachinavir:** Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %, C<sub>max</sub> o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

**Látky obsahující sulfonylmočovinu:** Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních sloučenin sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonylmočoviny.

**Theofylin:** V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu střední plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

**Vinka alkaloidy:** Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

**Vitamin A:** Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS

**Vorikonazol:** (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení C<sub>max</sub> a AUC<sub>τ</sub> vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%) resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

**Zidovudin:** Flukonazol zvyšuje C<sub>max</sub> a AUC zidovudinu o 84 % resp. 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

**Azithromycin:** V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

**Perorální kontraceptiva:** Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40% resp. 24%. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o několika stech těhotných ženách léčených standardními dávkami flukonazolu (<200 mg/den), podávaného v jednorázových nebo opakovaných dávkách během prvního trimestru neprokázaly žádný nežádoucí účinek na plod. Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radio-humerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidioidomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3)

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

##### Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších než jsou koncentrace plazmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

##### Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie sledující účinek přípravku Diflucan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Diflucan a nemají řídit ani obsluhovat stroje pokud se tyto příznaky objeví.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Diflucan s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nelze stanovit z dostupných údajů).

Orgánový systém	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a

			neutropenie Anafylaxe
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížení chuti k jídlu	Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hypokalemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Torsades de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT(viz bod 4.4)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka (viz bod 4.4)	Vyrážka po podání léku (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Myalgie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

#### Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

#### **4.9 Předávkování**



Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby.

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty  
ATC kód: J02AC01

#### Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosterol-demethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14  $\alpha$ -methyl sterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 – 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrimem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

#### Citlivost in vitro

*In vitro*, flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojivou klinickou odpovědí na léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

#### Mechanismus of resistance

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy *kandid* než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid ( $S \leq / R >$ ) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé <sup>A</sup> $S \leq / R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

A. = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

### Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciační dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

### Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

### Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno v změněné formě močí. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

#### Exkrece

Plazmatický poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do močí v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

#### Farmakokinetika u renálního poškození

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

#### Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.h/ml na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28 týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30-131) v den 7 a 47 (rozmezí 27-68) v den 13. Plocha pod křivkou (µg.h/ml) byla 271 (rozmezí 173-385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292-734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167-566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070-1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510-2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040-1680) v den 13.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika.  $C_{max}$  byla 1,54 µg/ml a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla 76,4±20,3 µg.h/ml a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo  $C_{max}$ . U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento látky odstraněné v nezměněné podobě močí (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

## Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2; 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2 - 7x vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samic potkanů, léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den, byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

## Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samic a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo 10 mg/kg; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kranio-faciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharóza  
Glycerol 85 %  
Čištěná voda  
Monohydrát kyseliny citronové  
Natrium-citrát  
Třešňové aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

Po otevření smí být přípravek Diflucan používán maximálně po dobu 30 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Jedna 180ml skleněná (typ III) lahvička se šroubovacím hliníkovým uzávěrem.

Dodává se také 20ml odměrka.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Léčivý přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete známek poškození jako jsou neobvyklý zápach, zabarvení roztoku, viditelné částice nebo krystalizace.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplň se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 10 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazol 10 mg.  
Pomocné látky: 0,58 g sacharosy v 1 ml rekonstituované suspenze.

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazol 40 mg.  
Pomocné látky: 0,55 g sacharosy v 1 ml rekonstituované suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorální suspenze

Bílý až skoro bílý prášek pro přípravu perorální suspenze, po naředění vznikne bílá až skoro bílá suspenze s pomerančovou vůní.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Diflucan (fluconazol) je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u dospělých k léčbě:

- Kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4)
- Kokcidioidomykózy (viz bod 4.4)
- Invazivní kandidózy
- Slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy
- Chronické orální atrofické kandidózy (záněty vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.
- Vaginální kandidózy akutní či rekurentní; pokud lokální léčba není dostačující.
- Kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není dostačující.
- Dermatomykózy včetně *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, a kožních kandidových infekcí, je-li indikována systémová léčba.
- *Tinea unguium* (*onychomykóza*), pokud jiná agens nejsou účinná.

Diflucan je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu
- Ke snížení výskytu rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a mladistvých ve věku od 0 do 17 let:

Diflucan se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů. Diflucan se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržением výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávka má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k rekurenci infekce.

### Dospělí

<b>Indikace</b>		<b>Dávkování</b>	<b>Trvání léčby</b>
<b>Kryptokokóza</b>	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Iniciální dávka: 400 mg v den 1 Následující dávka: 200 mg až 400 mg denně	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
<b>Kokcidioidomykóza</b>		200 mg až 400 mg	11 měsíců až do 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
<b>Invazivní kandidóza</b>		Iniciální dávka: v den 1 800 mg Následující dávka: 400 mg denně	Obecně doporučené trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidémii.

<b>Léčba slizniční kandidóza</b>	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy). Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidóza jícnu	Iniciální dávka 200 mg – 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	14 až 30 dní až do remise kandidózy jícnu) Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg denně	7 až 21 dní Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu imunity.
<b>Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu</b>	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
	- Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
<b>Kandidóza genitálu</b>	- Akutní vaginální kandidóza - Kandidové balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	- Léčba a prevence rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně	Udržovací dávka: 6 měsíců.



<b>Dermatomykóza</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>kandidové infekce</i>	150 mg jednou týdně nebo 50 mg jednou denně	2 až 4 týdny, <i>tinea pedis</i> může vyžadovat délku léčby až 6 týdnů
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jednou týdně	. 1 až 3 týdny
		50 mg jednou denně	2 až 4 týdny
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onychomycosis</i> )	150 mg jednou týdně	Léčba by měla pokračovat až do té doby, kdy jnehet poškozený infekcí je nahrazen nehtem novým. To obvykle trvá 3 až 6 měsíců a u nehtů palců 6 až 12 měsíců, respektive. Růst nehtů je ale velmi individuální a záleží i na věku pacienta. I po úspěšné léčbě dlouhodobé chronické infekce nehtu může někdy přetrvávat jeho deformace.
<b>Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií</b>		200 mg až 400 mg	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm <sup>3</sup>

### Zvláštní populace

#### *Starší*

Dávkování má být upraveno na základě renální funkce (viz *Porucha renální funkce Renální poškození*).

#### *Renální poškození*

Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně dětí) s poruchou renální funkce léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciační dávku 50 – 400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu	Procento doporučené dávky
> 50	100 %
≤ 50 ( bez dialýzy)	50 %
Pravidelná dialýza	100 % po každé dialýze

Pacienti na pravidelné dialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé dialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

#### *Jaterní poškození*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, měl by být přípravek Diflucan pacientům s jaterní dysfunkcí podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Maximální dávka 400mg denně nesmí být u dětí překročena.

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Diflucan se podává v jedné denní dávce každý den.

Děti se sníženou renální funkcí – viz dávkování v bodě „*Renální poškození*“

“ Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s renální insuficiencí studována (pro „Donošené novorozence“ s nezralou funkcí ledvin, prosím čtěte níže).

#### *Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dní do 11 let*

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
- Slizniční kandidóza	Počáteční dávka 6 mg/kg Následující dávky: 3 mg/kg denně	První den léčby je vhodné podat iniciační dávku 6 mg/kg, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
- Invazivní kandidóza - Kryptokokové meningitida. -	Dávka: 6 až 12 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence.	Dávka: 6 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
- Profylaxe kandidové infekce u imunitně oslabených pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Užití u dospělých).

#### *Mladiství (ve věku od 12 do 17 let):*

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí lékař zhodnotit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatrické populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatrické indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidózy genitálu nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

#### *Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)*

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené, viz bod 5.2.

<b>Věková skupina</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
Novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 72 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka mg/kg dose jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 48 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 48 hodin.

#### Způsob podání

Diflucan lze podávat buď perorálně nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání, nebo *obráceně*, není nutné měnit denní dávku.

Diflucan se užívá nezávisle na jídle.

Pokyny pro rekonstituci prášku pro přípravu perorální suspenze (viz bod 6.6). Po rekonstituci je suspenze bílá až téměř bílá s pomerančovou příchutí.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, k příbuzným azolovým látkám nebo ke kterékoliv pomocné látky přípravku (viz bod 6.1).

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimozid, chinidina erythromycin je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Tinea capitis

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se Diflucan nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

#### Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Systémové endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy jako jsou *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplasmóza* jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

#### Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Diflucan podáván s opatrností (viz také 4.2).

#### Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Diflucan podáván s opatrností.

Diflucan je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby přípravkem Diflucan abnormální hodnoty jaterních testů, musí být byli pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození. Pacient by měl být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

#### Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit.

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být flukonazol podáván s opatrností. Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodloužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

#### Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Dermatologické reakce

Zřídka se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

#### Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčení léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

#### Terfenadin

Současné podávání přípravku Diflucan v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

#### Pomocné látky

Přípravek Diflucan prášek pro přípravu perorální obsahuje sacharosy. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu nesnášenlivosti fruktózy, glukózo-galaktózové malabsorpce nebo sacharózo-izomaltázové deficiencie by tento léčivý přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsade de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně

způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba nemocného pečlivě sledovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsade de pointes*. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s quinidinchinidem může vést k inhibici metabolismu quinidinchinidu. Užití quinidinchinidu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a quinidinchinidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin: Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

*Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:*

Halofantrin: Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plazmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

*Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávk:*

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

Rifampicin: Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřeně.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silný inhibítor isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibítor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibítor CYP2C19. Vedle níže uvedených zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému

poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

Alfentanil: Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC<sub>10</sub> alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

Amfotericin B: Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

Antikoagulancia: Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulancia kumarinového typu současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky warfarinu může být nezbytná.

Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam: Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7-násobek respektive 2,2-násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4-násobek respektive 2,3-násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipine, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol zvyšuje systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celecoxib: Během současné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se zvýšily C<sub>max</sub> a AUC celecoxibu o 68 % respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celecoxibu na polovinu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba s cyklofosfamidem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylem a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylem. Zvýšené koncentrace fentanylem mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylem může být nezbytná.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvažuje, pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, u pacientů má se sledovat případný výskyt příznaky myopatie a rabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatininkinázy. Podávání HMG-CoA reduktázových inhibitorů je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatininkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rabdomyolýza.

Imunosupresiva (t.j. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8-násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může až pětinašobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E- 31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

Methadon: Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly  $C_{max}$  a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 % resp. 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny  $C_{max}$  a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 % resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxicam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC<sub>24</sub> fenytoinu o 75 % a  $C_{min}$  o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adreno-kortikální nedostatečnosti po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismus prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adreno-kortikální nedostatečnosti.

**Rifabutin:** Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

**Sachinavir:** Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %,  $C_{max}$  o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

**Látky obsahující sulfonylmočovinu:** Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních sloučenin sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonylmočoviny.

**Theofylin:** V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu střední plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

**Vinka alkaloidy:** Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

**Vitamin A:** Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS

**Vorikonazol:** (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení  $C_{max,max}$  a  $AUC_{\tau}$  vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%) resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

**Zidovudin:** Flukonazol zvyšuje  $C_{max}$  a AUC zidovudinu o 84 % resp. 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

**Azithromycin:** V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

**Perorální kontraceptiva:** Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40% resp. 24%. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o několika stech těhotných ženách léčených standardními dávkami flukonazolu (<200 mg/den), podávaného v jednorázových nebo opakovaných dávkách během prvního trimestru neprokázaly žádný nežádoucí účinek na plod. Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radio-humerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidioidomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3)

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

### Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších než jsou koncentrace plazmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

### Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie sledující účinek přípravku Diflucan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Diflucan a nemají řídit ani obsluhovat stroje pokud se tyto příznaky objeví.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Diflucan s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nelze stanovit z dostupných údajů).

Orgánový systém	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a neutropenie
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu	Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie,

			hypokalemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Torsade de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT(viz bod 4.4)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a, aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka (viz bod 4.4)	Vyrážka po podání léku (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Myalgie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

#### Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

#### **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby.

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty  
ATC kód: J02AC01

#### Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosterol demetylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14  $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 – 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrinem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

#### Citlivost in vitro

*In vitro*, flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii* stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojivou klinickou odpovědí na léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

#### Mechanismus of resistance

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy *kandid* než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

#### Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu *kandid* nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu *kandid* pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid (S≤/R>) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

A. = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

### Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciální dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

### Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáň a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáň. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáň a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáň.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

### Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno v změněné formě moči. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

### Exkrece

Plazmatický poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

#### Farmakokinetika u renálního poškození

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

#### Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.h/ml na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28 týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30-131) v den 7 a 47 (rozmezí 27-68) v den 13. Plocha pod křivkou (µg.h/ml) byla 271 (rozmezí 173-385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292-734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167-566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070-1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510-2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040-1680) v den 13.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika. C<sub>max</sub> byla 1,54 µg/ml a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla 76,4±20,3 µg.h/ml a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo C<sub>max</sub>. U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento látky odstraněné v nezměněné podobě moči (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

#### Karcinogeneze

U myší a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2; 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2 - 7x vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samců potkanů, léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den, byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

### Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samců a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo 10 mg/kg; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kranio-faciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharosa  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Oxid titaničitý (E171)  
Xanthanová klovatina  
Natrium-citrát  
Kyselina citronová  
Natrium-benzoát  
Přírodní pomerančové aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti prášku pro přípravu pro perorální suspenzi: 2 roky.

Doba použitelnosti rekonstituované suspenze je 28 dní.

Rekonstituovaná suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30°C, chraňte před mrazem..

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro přípravu perorální suspenze 10 mg/ml a 40 mg/ml (60ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Prášek pro přípravu perorální suspenze 10 mg/ml (175ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

60 ml a 175 ml polyethylenová (HDPE) lahvička buď s bezpečnostním plastovým uzávěrem nebo se šroubovacím hliníkovým uzávěrem obsahuje bílý až skoro bílý prášek pro přípravu perorální suspenze, ze kterého vznikne po rekonstituci bílá až skoro bílá suspenze s pomerančovou příchutí.

Diflucan 10 mg/ml prášku pro přípravu pro perorální suspenze:

60ml lahvičku obsahuje 24,4 g prášku pro přípravu pro perorální suspenze. Po rekonstituci je objem suspenze 40 ml, využitelný objem 35 ml.

175ml lahvičku obsahuje 67,1 g prášku pro přípravu pro perorální suspenze. Po rekonstituci je objem suspenze 110 ml, využitelný objem 100 ml.

Diflucan 40 mg/ml prášku pro přípravu pro perorální suspenze:

60ml lahvička obsahuje 24,4 g prášku pro přípravu pro perorální suspenze. Po rekonstituci je objem suspenze 40 ml, využitelný objem 35 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

K 60ml lahvičce mohou být dodávány 5ml odměrná lžička a/nebo 5ml odměrná stříkačka s tlakovým adaptérem na lahvičku.

K 175 lahvičce může být dodávána odměrka.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro rekonstituci:

Po rekonstituci je suspenze bílá až téměř bílá s pomerančovou příchutí.

Pro 60ml lahvičku:

1. Zaklepejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil.
2. Přidejte malé množství převařené vody a důkladně protřepejte. Doplňte vodu až po značku na lahvičce (to odpovídá přidání 24 ml vody)
3. Hodně protřepejte po dobu 1 až 2 minut, abyste získali homogenní suspenzi.
4. Napište datum použitelnosti naředěné suspenze na štítek lahvičky (použitelnost naředěné suspenze je 28 dnů)

Pro 175ml lahvičku: (Použitelné pouze, je-li přípravek v zemi obchodován)

1. Zaklepejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil.
2. Odměřte 66 ml převařené vody a přidejte do lahvičky.
3. Hodně protřepejte po dobu 1 až 2 minut, abyste získali homogenní suspenzi p po dobu.
4. Napište datum použitelnosti naředěné suspenze na štítek lahvičky (použitelnost naředěné suspenze je 28 dnů)

Pokyny pro použití:

Před každým použitím protřepejte zavřenou lahvičku s rekonstituovanou suspenzí.

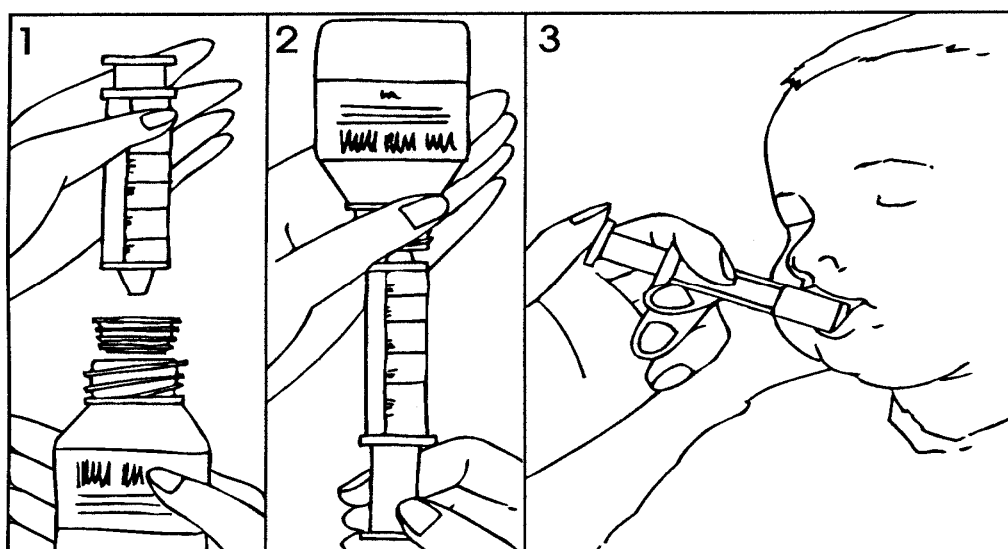
Pokyn pro použití dětské stříkačky: (Použitelné pouze, je-li přípravek v zemi obchodován)

Protřepejte dobře připravenou suspenzi.

1. Otevřete lahvičku (bezpečnostní uzávěr);
2. Nasadíte adaptér stříkačky na hrdlo lahvičky (1, 2 – viz obrázek 1);
3. Obrátíte lahvičku se stříkačkou nahoře směrem dolů a odstříknete množství suspenze předepsané lékařem (obrázek 2). Stupnice na stříkačce ukazuje v ml.

Maximální denní dávka pro dospělé nesmí být překročena u dětí (viz bod 4.2)

4. Odstraňte stříkačku z lahvičky;
5. U menších dětí může být lék podán stříkačkou přímo do úst. Dítě musí zůstat vzpřímené během podávání. Nasměrujte stříkačku na vnitřní stranu tváře, vypusťte suspenzi do úst dítěte (obrázek 3). U starších dětí lze dát suspenzi na lžičku a nechat dítě vypít.
6. Po použití stříkačku vypláchněte.
7. Lahvičku uzavřete bezpečnostním uzávěrem, adaptér ponechjte na hrdlu lahve.



Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Zbývající nepoužitá suspenze by měla být znehodnocena po 28 dnech od rozpuštění.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplň se národní údaje]

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplň se národní údaje]



## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml infuzní roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

25 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolium 50 mg.  
50 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolium 100 mg.  
100 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolium 200 mg.  
200 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolium 400 mg.

1 ml obsahuje fluconazolium 2 mg.

Pomocné látky: 1 ml také obsahuje 9 mg chloridu sodného (odpovídá 0,154 mmol sodíku)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Diflucan (flukonazol) je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u dospělých k léčbě:

- Kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4)
- Kokcidioidomykózy (viz bod 4.4)
- Invazivní kandidózy
- Slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy
- Chronické orální atrofické kandidózy (záněty vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.

Diflucan je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

Diflucan je indikován u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a mladistvých ve věku od 0 do 17 let:

Diflucan se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů.

Diffucan se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržáním výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávka by má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k rekurenci infekce.

### Dospělí

<b>Indikace</b>		<b>Dávkování</b>	<b>Trvání léčby</b>
<b>Kryptokokóza</b>	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Iniciální dávka: 400 mg v den 1 Následující dávka: 200 mg až 400 mg denně	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
<b>Kokcidioidomykóza</b>		200 mg až 400 mg	11 měsíců až do 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálních onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
<b>Invazivní kandidóza</b>		Iniciální dávka: 800 mg v den 1 Následující dávka: 400 mg denně	Obecně doporučené trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.

<b>Léčba slizniční kandidóza</b>	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka 200 mg až 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	7 až 21 dní.(až do remise orofaryngeální kandidózy) Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidóza jícnu	Iniciální dávka 200 mg až 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	14 až 30 dní. (až do remise kandidózy jícnu) Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg denně	7 až 21 dní. Delší doba může být užitá u pacientů s těžkým postižením imunity
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu imunity.
<b>Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu</b>	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
	- Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
<b>Kandidóza genitálu</b>	- Akutní vaginální kandidóza - Kandidová balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	- Léčba a prevence rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně	Udržovací dávka: 6 měsíců.
<b>Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií</b>		200 mg až 400 mg	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm <sup>3</sup> .

## Zvláštní populace

### *Starší*

Dávkování má být upraveno na základě renální funkce (viz *Renální poškození*).

*Renální poškození* Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně dětí) s poruchou renální funkce léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciální dávku 50 – 400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu	Procento doporučené dávky
> 50	100 %
≤ 50 ( bez dialýzy)	50 %
Pravidelná dialýza	100 % po každé dialýze

Pacienti na pravidelné dialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé dialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

### *Jaterní poškození*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, měl by být přípravek Diflucan pacientům s jaterní dysfunkcí podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

## Pediatrická populace

Maximální dávka 400mg denně nesmí být u dětí překročena.

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Diflucan se podává v jedné denní dávce každý den.

Děti se sníženou renální funkcí – viz dávkování v bodě „*Renální poškození*“ Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s renální insuficiencí studována (pro „*Donošené novorozence*“ s nezralou funkcí ledvin, prosím čtěte níže).

### *Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dní do 11 let*

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování</b>	<b>Doporučení</b>
- <b>Slizniční kandidóza</b>	Počáteční dávka 6 mg/kg Následující dávky: 3 mg/kg denně	První den léčby je vhodné podat iniciální dávku 6 mg/kg, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
- Invazivní kandidózy - Kryptokoková meningitida. - e.	Dávka: 6 až 12 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti infekce
Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence.	Dávka: 6 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti infekce
- Prevence kandidové infekce u imunitně	Dávka: 3 až 12 mg/kg denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Užití u dospělých).

--	--	--

*Mladiství (ve věku od 12 do 17 let):*

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí lékař zhodnotit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatrické populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatrické indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidózy genitálu nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

*Novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)*

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené, viz bod 5.2.

Věková skupina	Dávkování	Doporučení
Novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 72 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg dose jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 48 hodin	Maximální dávka 12mg/kg každých 48 hodin.

Způsob podání

Diflucan lze podávat buď perorálně nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání, nebo *obráceně*, není nutné měnit denní dávku.

Intravenózní infuze by se měla podávat nejvýše rychlostí 10 ml/min. Diflucan je připravena v 0,9 % roztoku chloridu sodného; na 200 mg (100 ml lahev) připadá po 15 mmol Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup>. Vzhledem k tomu, že se flukonazol dodává ve fyziologickém roztoku, je třeba u pacientů vyžadujících omezení příjmu sodíku či tekutin věnovat pozornost jejich celkově podanému množství.

Pokyny pro zacházení s přípravkem viz bod 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, k příbuzným azolovým látkám nebo ke kterékoliv pomocné látce přípravku (viz bod 6.1).

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimozid, chinidin a erythromycin je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

*Tinea capitis*

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se Diflucan nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

### Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

### Systémové endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy jako jsou *parakocidiodomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplasmóza* jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

### Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Diflucan podáván s opatrností (viz také 4.2).

### Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Diflucan podáván s opatrností.

Diflucan je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby přípravkem Diflucan abnormální hodnoty jaterních testů, musí být byli pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození. Pacient by měl být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

### Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit.

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být flukonazol podáván s opatrností. Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

### Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách.. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Dermatologické reakce

Zřídka se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

### Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

### Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčení léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

#### Terfenadin

Současné podávání přípravku Diflucan v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

#### Pomocné látky

Přípravek obsahuje sodík 0,154 mmol/ml. To je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsades de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba nemocného pečlivě sledovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem *torsades de pointes*. Současné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin: Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

Halofantrin: Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plazmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

#### Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky:



## Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

**Rifampicin:** Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřeně.

## Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silný inhibítor isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibítor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibítor CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

**Alfentanil:** Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC<sub>10</sub> alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

**Amitriptylin, nortriptylin:** Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

**Amfotericin B:** Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

**Antikoagulancia:** Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulancia kumarinového typu současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky warfarinu může být nezbytná.

**Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam:** Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7-násobek respektive 2,2-násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4-násobek respektive 2,3-násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

**Karbamazepin:** Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

**Blokátory kalciového kanálu:** Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipine, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol zvyšuje systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

**Celecoxib:** Během současné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se zvýšily  $C_{max}$  a AUC celecoxibu o 68 % respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celecoxibu na polovinu.

**Cyklofosfamid:** Kombinovaná léčba s cyklofosfamidem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

**Fentanyl:** Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

**Inhibitory HMG-CoA reductázy:** Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvažuje, pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rhabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatininkinázy. Podávání HMG-CoA reductázových inhibitorů je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatininkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rhabdomyolýza.

**Imunosupresiva (t.j. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):**

**Cyklosporin:** Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8-násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

**Everolimus:** Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

**Sirolimus:** Flukonazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

**Takrolimus:** Flukonazol může až pětinašobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

**Losartan:** Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E- 31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

**Methadon:** Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

**Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):** Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly  $C_{max}$  a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 % respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny  $C_{max}$  a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 % resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxicam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC<sub>24</sub> fenytoinu o 75 % a C<sub>min</sub> o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adreno-kortikální nedostatečnosti po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismus prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adreno-kortikální nedostatečnosti.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %, C<sub>max</sub> o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Látky obsahující sulfonylmočovinu: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních sloučenin sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu střední plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

Vinka alkaloidy: Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

Vitamin A: Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení C<sub>max</sub> a AUC<sub>t</sub> vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%) resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

**Zidovudin:** Flukonazol zvyšuje C<sub>max</sub> a AUC zidovudinu o 84 % respektive 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

**Azithromycin:** V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

**Perorální kontraceptiva:** Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40% resp. 24%. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o několika stech těhotných ženách léčených standardními dávkami flukonazolu (<200 mg/den), podávaného v jednorázových nebo opakovaných dávkách během prvního trimestru neprokázaly žádný nežádoucí účinek na plod. Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radio-humerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidioidomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3)

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

##### Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších než jsou koncentrace plazmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

##### Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Žádné studie sledující účinek přípravku Diflucan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Diflucan a nemají by řídit ani obsluhovat stroje pokud se tyto příznaky objeví.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Diflucan s následující četností výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nelze stanovit z dostupných údajů).

<b>Orgánový systém</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Anafylaxe
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížení chuti k jídlu	Hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hypokalemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Torsades de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka (viz bod 4.4)	Vyrážka po podání léku (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličejí, alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a</b>		Myalgie	

<b>pojivové tkáně</b>			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

#### Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

#### **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby.

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina – antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty  
ATC kód: J02AC01

#### Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosterol demethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14  $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 – 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrinem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

#### Citlivost *in vitro*

*In vitro*, flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid*(včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii* stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojivou klinickou odpovědí na

léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

### Mechanismus of rezistence

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy kandid než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

### Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid ( $S \leq R >$ ) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé <sup>A</sup> $S \leq R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

A. = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

### Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciační dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

### Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

#### Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno v změněné formě moči. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

#### Exkrece

Plazmatický poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

#### Farmakokinetika u renálního poškození

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

#### Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.h/ml na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28 týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30-131) v den 7 a 47 (rozmezí 27-68) v den 13. Plocha pod křivkou (µg.h/ml) byla 271 (rozmezí 173-385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292-734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167-566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070-1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510-2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040-1680) v den 13.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika.



C<sub>max</sub> byla 1,54 µg/ml a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla 76,4±20,3 µg.h/ml a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo C<sub>max</sub>. U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento látky odstraněné v nezměněné podobě moči (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

#### Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2; 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2 - 7x vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samců potkanů, léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den, byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

#### Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samců a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo 10 mg/kg; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kranio-faciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný  
Voda na injekci  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Skleněné lahvičky: 5 let

Plastové PVC vaky: 18 měsíců

Tento léčivý přípravek je pro jednorázové použití. Po otevření musí být všechny nepoužitý infuzní roztok zlikvidován.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Skleněné lahvičky: Chraňte před mrazem.

Plastové PVC vaky: Uchovávejte při teplotě do 30°C. Chraňte před mrazem

Z mikrobiologického hlediska, je nutno přípravek použít okamžitě. Není-li přípravek spotřebován okamžitě, je délka a způsob uchovávání na odpovědnosti uživatele a nemá být delší než 24 hodin při 2-8°C, pokud neproběhlo rozpouštění za kontrolovaných a platných aseptických podmínek.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Infuzní lahvička z bezbarvého, čirého skla (typ I) s propichovací zátkou, pertlovacím uzávěrem a víčkem.

Platový PVC vak .

Velikost balení: 30, 50, 100 nebo 250 ml skleněných lahviček.  
100ml nebo 200ml PVC vak

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Intravenózní injekce flukonazolu je kompatibilní s následujícími roztoky:

- a) glukóza 5% a 20% roztok
- b) Ringerův roztok
- c) Hartmannův roztok
- d) Chlorid draselný v glukóze
- e) bikarbonát sodný 4,2 % a 5 % roztok
- f) Aminofusin
- g) Fyziologický roztok
- h) Diaflex (interperitoneální dialýzy Soln 6,36%)

Flukonazol se podává zavedenou kanylou naředěný v jednom z výše uvedených roztoků. Ačkoli nebyla popsána žádná specifická inkompatibilita, nedoporučuje se před infúzí mísit flukonazol s jinými léky.

Infuzní roztok je pouze pro jednorázové podání.

Ředění se provádí za aseptických podmínek. Před podáním je nutné zkontrolovat, že v roztoku nejsou přítomny viditelné částice a že není zbarven. Smí být použit pouze pokud je roztok čirý a bez viditelných částic.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplň se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

**OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje fluconazolum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy.  
Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

1 tvrdá tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30<sup>0</sup> C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

**NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
[doplní se národní údaje]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 100 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 200 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

Fluconazolum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje fluconazolum 50 mg.  
Jedna tobolka obsahuje fluconazolum 100 mg.  
Jedna tobolka obsahuje fluconazolum 150 mg.  
Jedna tobolka obsahuje fluconazolum 200 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy.  
Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tvrdá tobolka  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 nebo 500 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30<sup>0</sup> C.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplní se národní údaje]

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky, Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 100 mg tvrdé tobolky, Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky, Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 200 mg tvrdé tobolky

[doplní se národní údaje]



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 100 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 200 mg tvrdé tobolky  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA** 5 mg/ ml perorální roztok**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/ ml perorální roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 ml perorálního roztoku obsahuje fluckonazolum 5 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sacharosu a glycerol  
Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Perorální roztok  
1 lahvička – 150 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:  
Po otevření smí být přípravek Diflucan používán maximálně po dobu 30 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/ ml perorální roztok  
[doplní se národní údaje]

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ETIKETA NA LAHVI 5 mg/ ml perorální roztok****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/ ml perorální roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 ml perorálního roztoku obsahuje fluconazolum 5 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sacharosu a glycerol  
Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Perorální roztok  
1 lahvička – 150 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:  
Po otevření smí být přípravek Diflucan používán maximálně po dobu 30 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

**NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA 10 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze – 60ml a 175ml lahvičky**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 10 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze [viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazolum 10 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharosu

Další informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu perorální suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 35 ml suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 100 ml suspenze

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Veškerá zbývající suspenze musí být zlikvidována 28 dní po rekonstituci.

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Prášek pro přípravu perorální suspenze (60ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Prášek pro přípravu perorální suspenze (175ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Rekonstituovaná suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30°C, chraňte před mrazem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 10 mg/ ml  
[doplní se národní údaje]

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

**KRABÍČKA 10 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze – 60ml a 175ml lahvička**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 10 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze [viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazolum 10 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharosu

Další informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu perorální suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 35 ml suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 100 ml suspenze

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Veškerá zbývající suspenze musí být zlikvidována 28 dní po rekonstituci.



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Prášek pro přípravu perorální suspenze (60ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Prášek pro přípravu perorální suspenze (175ml lahev): Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi.

Rekonstituovaná suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30°C, chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA 40 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze – 60ml lahvička**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze [viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazolum 40 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharosu

Další informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu perorální suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 35 ml suspenze

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Veškerá zbývající suspenze musí být zlikvidována 28 dní po rekonstituci.

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Prášek pro přípravu perorální suspenze: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi.

Rekonstituovaná suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30°C, chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg/ ml  
[doplní se národní údaje]

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

**KRABÍČKA 40 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze – 60ml lahvička**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 40 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze [viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje fluconazolum 40 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharosu

Další informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu perorální suspenze

1 lahvička – po rekonstituci 35 ml suspenze

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Veškerá zbývající suspenze musí být zlikvidována 28 dní po rekonstituci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Prášek pro přípravu perorální suspenze: Uchovávejte při teplotě do 25°C.  
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Rekonstituovaná suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30°C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA IV 30, 50, 100 nebo 250ml skleněných lahviček., 100ml nebo 200ml vak z PVC**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml infuzní roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

25 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolum 50 mg

50 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolum 100 mg

100 ml infuzního roztoku fluconazolum 200 mg

200 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolum 400 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, vodu pro injekce a hydroxid sodný

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička – 25 ml roztoku

1 lahvička – 50 ml roztoku

1 lahvička – 100 ml roztoku

1 lahvička – 200 ml roztoku

5, 10, 25 PVC vaků – 100 ml roztoku

5, 10, 25 PVC vaků – 200 ml roztoku

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenozní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

*Skleněné lahvičky:* chraňte před mrazem.

*Plastové vaky:* uchovávejte při teplotě do 30°C chraňte před mrazem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA IV 50, 100 nebo 250ml skleněných lahviček., 100ml nebo 200ml vak z PVC

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml infuzní roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

50 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolum 100 mg

100 ml infuzního roztoku fluconazolum 200 mg

200 ml infuzního roztoku obsahuje fluconazolum 400 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, vodu pro injekce a hydroxid sodný

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička – 50 ml roztoku

1 lahvička – 100 ml roztoku

1 lahvička – 200 ml roztoku

1 PVC vak – 100 ml roztoku

1 PVC vak – 200 ml roztoku

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

*Skleněné lahvičky:* chraňte před mrazem.

*Plastové vaky:* uchovávejte při teplotě do 30°C chraňte před mrazem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA IV 30ml skleněná lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml infuzní roztok  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Fluconazolum

Intravenozní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

25 ml roztoku

**6. JINÉ**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

fluconazolium

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Diflucan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diflucan užívat
3. Jak se přípravek Diflucan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diflucan uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Diflucan patří do skupiny léků nazývaných „antimykotika“. Léčivou látkou je flukonazol.

Diflucan se užívá u dospělých k léčbě infekcí vyvolaných houbami (mykóz). Nejběžnější příčinou mykotických infekcí je kvasinka zvaná *Candida*.

Tento lék Vám může lékař dát na léčbu moučnivky, infekcí pochvy nebo penisu.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVAT**

#### **Neužívejte přípravek Diflucan**

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na flukonazol, na jiné léky, které jste užíval/a k léčbě mykotických infekcí nebo na kteroukoli další složku přípravku Diflucan. Příznaky mohou zahrnovat svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním
- jestliže užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií)
- jestliže užíváte cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost)
- jestliže užíváte pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí)
- jestliže užíváte chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie)
- jestliže užíváte erythromycin, (antibiotikum k léčbě infekcí)

#### **Zvláštní opatření při použití přípravku Diflucan je zapotřebí**

#### **Sdělte svému lékaři**

- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, včetně problémů se srdeční arytmií

- jestliže máte abnormální hladiny draslíku, vápníku nebo hořčíku v krvi
- jestliže se u Vás rozvinula závažná kožní reakce (svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním)

## Děti

Ačkoliv je tento lék pro dospělé, mohou ho užívat dospívající (ve věku od 12 do 17 let), pokud je tato léčba nutná a neexistuje vhodná alternativa, a užívá se stejným způsobem jako u dospělých.

## Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte **okamžitě** svého lékaře, pokud užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminikum k léčbě alergií) nebo cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost) nebo pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí) nebo chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie) nebo erythromycin (antibiotikum k léčbě infekcí), protože tyto léky se nesmí užívat s přípravkem Diflucan (viz bod: “Neužívejte přípravek Diflucan”).

Některé léky se mohou s přípravkem Diflucan vzájemně ovlivňovat.

Ujistěte se, že Váš lékař ví, že užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- rifampicin nebo rifabutin (antibiotika k léčbě infekcí)
- alfentanil, fentanyl (užívané jako anestetika)
- amitriptylin, nortriptylin (užívané jako antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- léky na ředění krve k prevenci krevních sraženin (warfarin nebo podobné léky)
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam nebo podobné léčivé přípravky) užívané na spaní nebo při úzkosti
- karbamazepin, fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin a losartan (na hypertenzi- vysoký tlak krve)
- cyklosporin, everolimus, sirolimus nebo takrolimus (prevence odmítnutí štěpu)
- cyklofosfamid, vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin nebo podobné léky) používané k léčbě rakoviny
- halofantrin (užívaný k léčbě malárie)
- statiny (atorvastatin, simvastatin a fluvastatin nebo podobné léky) užívané ke snížení vysokých hladin cholesterolu
- methadon (užívaný při bolesti)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID))
- perorální antikoncepce
- prednison (steroid)
- zidovudin, také známý jako AZT; sachinavir (užívaný u HIV pacientů)
- léky na diabetes mellitus jako jsou chlorpropamid, glibenklamid, glipizid nebo tolbutamid
- theofylin (užívaný pro kontrolu astmatu)
- vitamín A (potravinový doplněk)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

## Užívání přípravku Diflucan s jídlem a pitím

Lék můžete užívat s jídlem i bez jídla.

## **Těhotenství a kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo pokud kojíte. Jestliže jste těhotná nebo kojíte, přípravek Diflucan neužívejte, pokud Vám lékař neřekne.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba počítat s tím, že se příležitostně mohou objevit závratě nebo záchvaty.

## **Důležité informace o některých složkách přípravku Diflucan**

Tento lék obsahuje malé množství laktozy (mléčný cukr). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky se polykají celé se sklenicí vody.

### **Dospělí**

150 mg jako jednorázová dávka

Lékaři někdy předepisují odlišné dávkování. Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Starší**

Podává se obvyklá dávka pro dospělé.

### **Pacienti s ledvinovými problémy**

Podává se obvyklá dávka pro dospělé.

### **Jak rychle začne léčba účinkovat?**

#### **Kvasinková infekce pochvy**

Váš stav by se měl začít zlepšovat během několika dní - některé ženy zaznamenají zlepšení již v průběhu prvního dne.

Pokud se Váš stav nezlepší během několika dní, běžte zpět k lékaři.

#### **Kvasinková infekce penisu**

Váš stav by se měl začít zlepšovat během několika dní, ale může trvat až týden.

Pokud se Váš stav nezlepší během týdne, navštivte svého lékaře.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Diflucan , než jste měl(a)**

Jestliže jste užili příliš mnoho tobolek najednou, můžete pocítit nevolnost. Kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici. Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat změny sluchového a zrakového vnímání (halucinace paranoidní chování). Podpůrná léčba příznaků (např. výplach žaludku) může napomoci ke zvládnutí tohoto stavu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Diflucan**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, vezměte si ji hned, jak si vzpomenete. Pokud je již doba na následující dávku, neberte si zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Diflucan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých lidí se rozvinuly **alergické reakce** i přesto, že vážné alergické reakce jsou vzácné. Pokud se objeví, kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře**.

- náhlá dušnost, potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- svědění po celém těle, zčervenání kůže nebo svědivé červené skvrny
- kožní vyrážka
- závažné kožní reakce jako vyrážka s puchýři (může se objevit na jazyku či v ústech).

Diflucan může mít vliv na játra. Znamky jaterních problémů zahrnují:

- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zvracení
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka)

Pokud nastane kterýkoliv z těchto příznaků, okamžitě přestaňte užívat přípravek Diflucan a sdělte to **svému lékaři**.

### **Další nežádoucí účinky:**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 100 jsou uvedeny dále:

- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost, průjem, pocit na zvracení, zvracení
- zvýšené jaterní testy
- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 1 000 jsou uvedeny dále:

- snížení počtu červených krvinek, což může vyvolat bledost kůže, slabost nebo dušnost
- snížení chuti k jídlu
- nespavost, ospalost
- záchvaty, závratě, pocit motání, brnění, píchání nebo necitlivosti, změny chuti
- zácpa, obtíže s trávením, plynatost, sucho v ústech

- bolest svalů
- poškození jater a zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- pupeny, puchýře (kopřivka), svědění, zvýšené pocení
- únava, pocit necítění se dobře, horečka

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytly u až 10 pacientů ze 10 000 jsou uvedeny dále:

- nižší než normální počet bílých krvinek, které pomáhají bránit proti infekcím a krevních destiček, které pomáhají zastavit krvácení
- červené nebo nachové skvrny na kůži, které mohou být zapříčiněny nízkým počtem krevních destiček, jiné změny krve
- nízká hladina draslíku v krvi
- změny biochemických hodnot krve (vysoké hladiny cholesterolu a tuků)
- třes
- abnormal elektrokardiogram (EKG), změny srdeční frekvence nebo rytmu
- selhání jater
- alergické reakce (někdy závažné), zahrnující rozšířenou puchýřovitou vyrážku, olupování kůže, závažné kožní reakce, otoky obličeje a rtů
- ztráta vlasů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Diflucan neužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Diflucan obsahuje

- Léčivou látkou je flukonazol.
- Jedna tobolka obsahuje 150 mg flukonazolu.
- Pomocnými látkami jsou:

Tobolka obsahuje: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, natrium-lauryl-sulfát

Složení obalu tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), patentní modř V (E131)

Potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý, butanol, bezvodý etanol, čištěná voda, propylenglykol, ethanol denaturovaný methanolem, isopropylalkohol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný



### **Jak přípravek Diflucan vypadá a co obsahuje toto balení**

- Diflucan 150 mg tvrdé želatinové tobolky, víčko i tělo tyrkysově modré, Potisk černým inkoustem“Pfizer” a s černě napsanou zkratkou přípravku “FLU-150. Velikost tobolky 1.
- Diflucan se dodává v blistru s jednou tobolkou.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[doplní se národní údaje]

### **Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### **Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {členského státu/  
název národní agentury}

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

**Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky**  
**Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 100 mg tvrdé tobolky**  
**Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 150 mg tvrdé tobolky**  
**Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 200 mg tvrdé tobolky**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]  
fluconazolium

### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Diflucan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diflucan užívat
3. Jak se přípravek Diflucan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diflucan uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Diflucan patří do skupiny léků nazývaných „antimykotika”. Léčivou látkou je flukonazol.

Diflucan se užívá k léčbě infekcí vyvolaných houbami a může se také užívat k prevenci kandidových infekcí. Nejběžnější příčinou mykotických infekcí je kvasinka zvaná *Candida*.

### **Dospělí**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí.

- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan vyvolaný kvasinkou *Cryptococcus neoformans*)
- Kokcidioidomykóza (infekce dýchacích cest vyvolaná houbou *Coccidioides immitis*)
- Infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí.
- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst, krku nebo proleženin
- Kvasinková infekce postihující zevní pohlavní ústrojí- infekce pochvy nebo penisu
- Kožní infekce – např. tzv. atletická noha, plíseň, infekce záhybu kůže (třísel), infekce nehtů

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy
- k prevenci opětovného výskytu slizniční kvasinkové infekce
- ke snížení opětovného výskytu infekce pochvy vyvolané kvasinkou druhu *Candida*
- k prevence infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)

## Děti a adolescenti (0 – 17 let)

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí:

- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst nebo krku
- Infekce vyvolané kvasinkou *druhu Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí
- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan zapříčiněný kvasinkovou houbou kryptokokem)

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci infekcí vyvolaných kvasinkou *druhu Candida* (pokud Váš imunitní systém je slabý a nepracuje správně)
- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Diflucan

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na flukonazol, na jiné léky, které jste užíval/a k léčbě mykotických infekcí nebo na kteroukoli další složku přípravku Diflucan. Příznaky mohou zahrnovat svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním
- jestliže užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií)
- jestliže užíváte cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost)
- jestliže užíváte pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí)
- jestliže užíváte chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie)
- jestliže užíváte erythromycin, (antibiotikum k léčbě infekcí)

### Zvláštní opatření při použití přípravku Diflucan je zapotřebí

#### Sdělte svému lékaři

- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, včetně problémy se srdeční arytmií
- jestliže máte abnormální hladiny draslíku, vápníku nebo hořčíku v krvi
- jestliže se u Vás rozvinula závažná kožní reakce (svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním)

### Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte **okamžitě** svého lékaře, pokud užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií) nebo cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost) nebo pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí) nebo chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie) nebo erythromycin (antibiotikum k léčbě infekcí), protože tyto léky se nesmí užívat s přípravkem Diflucan (viz bod: “Neužívejte přípravek Diflucan”).

Některé léky se mohou s přípravkem Diflucan vzájemně ovlivňovat. Ujistěte se, že Váš lékař ví, že užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- rifampicin nebo rifabutin (antibiotika k léčbě infekcí)
- alfentanil, fentanyl (užívané jako anestetika)
- amitriptylin, nortriptylin (užívané jako antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- léky na ředění krve k prevenci krevních sraženin (warfarin nebo podobné léky)
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam nebo podobné léčivé přípravky) užívané na spaní nebo při úzkosti

- karbamazepin, fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin a losartan (na hypertenzi- vysoký tlak krve)
- cyklosporin, everolimus, sirolimus nebo takrolimus (prevence odmítnutí štěpu)
- cyklofosfamid, vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin nebo podobné léky) používané k léčbě rakoviny
- halofantrin (užívaný k léčbě malárie)
- statiny (atorvastatin, simvastatin a fluvastatin nebo podobné léky) užívané ke snížení vysokých hladin cholesterolu
- methadon (užívaný při bolesti)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID))
- perorální antikoncepce
- prednison (steroid)
- zidovudin, také známý jako AZT; sachinavir (užívaný u HIV pacientů)
- léky na diabetes mellitus jako jsou chlorpropamid, glibenklamid, glipizid nebo tolbutamid
- theofylin (užívaný pro kontrolu astmatu)
- vitamin A (potravinový doplněk)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Užívání přípravku Diflucan s jídlem a pitím**

Lék můžete užívat s jídlem i bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo pokud kojíte. Jestliže jste těhotná nebo kojíte, přípravek Diflucan neužívejte, pokud Vám lékař neřekne.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba počítat s tím, že se příležitostně mohou objevit závratě nebo záchvaty.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Diflucan**

Tento lék obsahuje malé množství laktozy (mléčný cukr). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky se polykají celé se sklenicí vody. Nejlepší je užívat tobolky ve stejnou dobu každý den.

Obvyklé dávkování pro různé indikace je uvedeno níže:

## Dospělí

Stav	Dávka
Léčba kryptokokové meningitidy	400 mg první den, poté 200 až 400 mg jednou denně po 6 až 8 týdnů nebo déle, pokud je třeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Prevence opětovného výskytu kryptokokové meningitidy	200 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba kokcidioidomykózy	200 až 400 mg jednou denně po dobu 11 až 24 měsíců nebo déle, je-li potřeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Léčba kandidové infekce postihující vnitřní orgány	800 mg první den, poté 400 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba infekce postihující sliznice dutiny ústní, krku a proleženiny	200 mg až 400 mg první den, poté 100 mg až 200 mg, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba slizniční kvasinkové infekce – dávka závisí na lokalizaci infekce	50 až 400 mg jednou denně po 7 až 30 dní, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Prevence opětovného výskytu infekce v ústech nebo v krku	100 mg až 200 mg jednou denně, nebo 200 mg 3 krát týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Kvasinková infekce postihující pohlavní orgány	150 mg jako jednorázová dávka
Ochrana před opětovným výskytem kvasinkové infekce pochvy	150 mg každý třetí den, celkově 3 dávky (den 1, 4, a 7), následně jednou týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Léčba infekce kůže a nehtů	V závislosti na místě infekce 50 mg jednou denně, 150 mg jednou týdně, 300 až 400 mg jednou týdně po 1 až 4 týdny (u atletické nohy až po 6 týdnů, léčba u infekce nehtů trvá až do doby než je nehet nahrazen novým)
Prevence kandidové infekce (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)	200 až 400 mg jednou denně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce

## Mladiství ve věku od 12 do 17 let

Dodržujte dávku, kterou Vám předepsal lékař (ať dávkování pro děti nebo pro dospělé).

## Děti ve věku do 11 let

Maximální dávka pro děti je 400 mg denně.

Dávka je založena na tělesné hmotnosti dítěte v kilogramech.

<b>Stav</b>	<b>Denní dávka</b>
Kvasinková infekce sliznice a krku – dávka závisí na závažnosti infekce a na její lokalizaci	3 mg na kg tělesné hmotnosti (6 mg na kg tělesné hmotnosti smí být podáno první den)
Kryptokoková meningitida nebo kandidová infekce vnitřních orgánů	6 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti
Ochrana dětí před kandidovou infekcí (jestliže činnost jejich imunitního systému není dostatečná)	3 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti

### **Užití u dětí ve věku 0 až 4 týdny**

Užití u dětí ve věku 3 až 4 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za dva dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 48 hodin.

Užití u dětí ve věku méně než 2 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za tři dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 72 hodin.

Lékaři někdy předepisují odlišné dávkování. Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Starší pacienti**

Podává se obvyklá dávka pro dospělé, pokud nemáte problémy s ledvinami.

### **Pacienti s ledvinovými problémy**

Lékař Vám může změnit dávku v závislosti na funkci Vašich ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Diflucan , než jste měl(a)**

Jestliže jste užili příliš mnoho tobolek najednou, můžete pocítit nevolnost. Kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici. Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat změny sluchového a zrakového vnímání (halucinace a paranoidní chování). Podpurná léčba příznaků (např. výplach žaludku) může napomoci ke zvládnutí tohoto stavu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Diflucan**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, vemte si ji hned, jak si vzpomenete. Pokud je již doba na následující dávku, neberte si zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Diflucan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých lidí se rozvinuly **alergické reakce** i přesto, že vážné alergické reakce jsou vzácné. Pokud se objeví, kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře.**

- náhlá dušnost, potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- svědění po celém těle, zčervenání kůže nebo svědivé červené skvrny
- kožní vyrážka
- závažné kožní reakce jako vyrážka s puchýři (může se objevit na jazyku či v ústech).

DiFlucan může mít vliv na játra. Znamky jaterních problémů zahrnují:

- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zvracení
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma(žloutenka)

Pokud nastane kterýkoliv z těchto příznaků, okamžitě přestaňte užívat přípravek DiFlucan a sdělte to **svému lékaři**.

#### **Další nežádoucí účinky:**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 100 jsou uvedeny dále:

- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost, průjem, pocit na zvracení, zvracení
- zvýšené jaterní testy
- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 1 000 jsou uvedeny dále:

- snížení počtu červených krvinek, což může vyvolat bledost kůže, slabost nebo dušnost
- snížení chuti k jídlu
- nespavost, ospalost
- záchvaty, závratě, pocit motání, brnění, píchání nebo necitlivosti, změny chuti
- zácpa, obtíže s trávením, plynatost, sucho v ústech
- bolest svalů
- poškození jater a zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- pupeny, puchýře (kopřivka), svědění, zvýšené pocení
- únava, pocit necitění se dobře, horečka

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 10 000 jsou uvedeny dále:

- nižší než normální počet bílých krvinek, které pomáhají bránit proti infekcím a krevních destiček, které pomáhají zastavit krvácení
- červené nebo nachové skvrny na kůži, které mohou být zapříčiněny nízkým počtem krevních destiček, jiné změny krve
- změny biochemických hodnot krve (vysoké hladiny cholesterolu a tuku)
- nízká hladina draslíku v krvi
- třes
- abnormal elektrocardiogram (EKG), změny srdeční frekvence nebo rytmu
- selhání jater
- alergické reakce (někdy závažné), zahrnující rozšířenou puchýřovitou vyrážku, olupování kůže, závažné kožní reakce, otoky obličeje a rtů
- ztráta vlasů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Diflucan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Diflucan obsahuje

- Léčivou látkou je flukonazol.
- Jedna tobolka obsahuje 50 mg, 100 mg, 150 mg nebo 200 mg flukonazolu.
- Pomocnými látkami jsou:

Tobolka obsahuje: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, natrium-lauryl-sulfát

Složení obalu tobolek:

50mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), patentní modř V (E131)

100mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), erythrosin (127), patentní modř V (E131)

150mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), patentní modř V (E131)

200mg tvrdé tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), erythrosin (127), indigokarmín (E132)

Potiskový inkoust:

Šelak, černý oxid železitý, butanol, bezvodý etanol, čištěná voda, propylenglykol, ethanol denaturovaný methanolem, isopropylalkohol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný

### Jak přípravek Diflucan vypadá a co obsahuje toto balení

- Diflucan 50mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko tyrkysově modré, potisk černým inkoustem “Pfizer” a “FLU-50. Velikost tobolky 4.
- Diflucan 100mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko modré, potisk černým inkoustem “Pfizer” a “FLU-100. Velikost tobolky 2.
- Diflucan 150mg tvrdé želatinové tobolky, víčko i tělo tyrkysově modré, potisk černým inkoustem “Pfizer” a “FLU-150. Velikost tobolky 1.
- Diflucan 200mg tvrdé želatinové tobolky, tělo bílé a víčko fialové potisk černým inkoustem “Pfizer” a “FLU-200. Velikost tobolky 1.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg se dodává v blistru s 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 nebo 500 tvrdými tobočkami.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]



**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {členského státu/  
název národní agentury}

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml perorální roztok [viz Příloha I- doplní se národní údaje] fluconazolom

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Diflucan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diflucan užívat
3. Jak se přípravek Diflucan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diflucan uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Diflucan patří do skupiny léků nazývaných „antimykotika“. Léčivou látkou je flukonazol.

Diflucan se užívá k léčbě infekcí vyvolaných houbami a může se také užívat k prevenci kandidových infekcí. Nejběžnější příčinou mykotických infekcí je kvasinka zvaná *Candida*.

#### **Dospělí**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí.

- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan vyvolaný kvasinkou *Cryptococcus neoformans*)
- Kokcidioidomykóza (infekce dýchacích cest vyvolaná houbou *Coccidioides immitis*)
- Infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí.
- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst, krku nebo proleženin
- Kvasinková infekce postihující zevní pohlavní ústrojí- infekce pochvy nebo penisu
- Kožní infekce – např. tzv. atletická noha, plíseň, infekce záhybu kůže (třísel), infekce nehtů

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy
- k prevenci opětovného výskytu slizniční kvasinkové infekce
- ke snížení opětovného výskytu infekce pochvy vyvolané kvasinkou druhu *Candida*
- k prevence infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)

#### **Děti a adolescenti (0 – 17 let)**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí:

- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst nebo krku

- Infekce vyvolané kvasinkou *druhu Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí
- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan zapříčiněný kvasinkovou houbou kryptokokem)

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci infekcí vyvolaných kvasinkou *druhu Candida* (pokud Váš imunitní systém je slabý a nepracuje správně)
- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Diflucan

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na flukonazol, na jiné léky, které jste užíval/a k léčbě mykotických infekcí nebo na kteroukoli další složku přípravku Diflucan. Příznaky mohou zahrnovat svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním
- jestliže užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií)
- jestliže užíváte cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost)
- jestliže užíváte pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí)
- jestliže užíváte chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmiie)
- jestliže užíváte erythromycin, (antibiotikum k léčbě infekcí)

### Zvláštní opatření při použití přípravku Diflucan je zapotřebí

#### Sdělte svému lékaři

- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, včetně problémy se srdeční arytmií
- jestliže máte abnormální hladiny draslíku, vápníku nebo hořčíku v krvi
- jestliže se u Vás rozvinula závažná kožní reakce (svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním)

### Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte **okamžitě** svého lékaře, pokud užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminikum k léčbě alergií) nebo cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost) nebo pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí) nebo chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmiie) nebo erythromycin (antibiotikum k léčbě infekcí), protože tyto léky se nesmí užívat s přípravkem Diflucan (viz bod: "Neužívejte přípravek Diflucan").

Některé léky se mohou s přípravkem Diflucan vzájemně ovlivňovat. Ujistěte se, že Váš lékař ví, že užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- rifampicin nebo rifabutin (antibiotika k léčbě infekcí)
- alfentanil, fentanyl (užívané jako anestetika)
- amitriptylin, nortriptylin (užívané jako antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- léky na ředění krve k prevenci krevních sraženin (warfarin nebo podobné léky)
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam nebo podobné léčivé přípravky) užívané na spaní nebo při úzkosti
- karbamazepin, fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin a losartan (na hypertenzi- vysoký tlak krve)
- cyklosporin, everolimus, sirolimus nebo takrolimus (prevence odmítnutí štěpu)

- cyklofosfamid, vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin nebo podobné léky) používané k léčbě rakoviny
- halofantrin (užívaný k léčbě malárie)
- statiny (atorvastatin, simvastatin a fluvastatin nebo podobné léky) užívané ke snížení vysokých hladin cholesterolu
- methadon (užívaný při bolesti)
- celekoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID))
- perorální antikoncepce
- prednison (steroid)
- zidovudin, také známý jako AZT; sachinavir (užívaný u HIV pacientů)
- léky na diabetes mellitus jako jsou chlorpropamid, glibenklamid, glipizid nebo tolbutamid
- theofylin (užívaný pro kontrolu astmatu)
- vitamin A (potravinový doplněk)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Užívání přípravku Diflucan s jídlem a pitím**

Lék můžete užívat s jídlem i bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo pokud kojíte. Jestliže jste těhotná nebo kojíte, přípravek Diflucan nepoužívejte, pokud Vám lékař neřekne.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba počítat s tím, že se příležitostně mohou objevit závratě nebo záchvaty.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Diflucan**

Přípravek Diflucan obsahuje sacharózu.(cukr)

- pokud máte intoleranci k některým cukrům, sdělte to lékaři, předtím než začnete tento lék užívat.
- dávka 10 ml obsahuje 1,3 g cukru. To je třeba brát v úvahu, pokud máte diabetes.
- Může být škodlivý na zuby, pokud se užívá po dobu delší než 2 týdnů

Přípravek Diflucan obsahuje také glycerol. Glycerol může vyvolat bolest hlavy, nevolnost a průjem.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nejlepší je užívat lék ve stejnou dobu každý den.

Obvyklé dávkování pro různé indikace je uvedeno níže:

## Dospělí

Stav	Dávka
Léčba kryptokokové meningitidy	400 mg první den, poté 200 až 400 mg jednou denně po 6 až 8 týdnů nebo déle, pokud je třeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Prevence opětovného výskytu kryptokokové meningitidy	200 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba kokcidioidomykózy	200 až 400 mg jednou denně po dobu 11 až 24 měsíců nebo déle, je-li potřeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Léčba kandidové infekce postihující vnitřní orgány	800 mg první den, poté 400 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba infekce postihující sliznice dutiny ústní, krku a proleženiny	200 mg až 400 mg první den, poté 100 mg až 200 mg, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba slizniční kvasinkové infekce – dávka závisí na lokalizaci infekce	50 až 400 mg jednou denně po 7 až 30 dní, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Prevence opětovného výskytu infekce v ústech nebo v krku	100 mg až 200 mg jednou denně, nebo 200 mg 3 krát týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Kvasinková infekce postihující pohlavní orgány	150 mg jako jednorázová dávka
Ochrana před opětovným výskytem kvasinkové infekce pochvy	150 mg každý třetí den, celkově 3 dávky (den 1, 4, a 7), následně jednou týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Léčba infekce kůže a nehtů	V závislosti na místě infekce 50 mg jednou denně, 150 mg jednou týdně, 300 až 400 mg jednou týdně po 1 až 4 týdny (u atletické nohy až po 6 týdnů, léčba u infekce nehtů trvá až do doby než je nehet nahrazen novým)
Prevence kandidové infekce (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)	200 až 400 mg jednou denně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce

## Mladiství ve věku od 12 do 17 let

Dodržujte dávku, kterou Vám předepsal lékař (ať dávkování pro děti nebo pro dospělé).

## Děti ve věku do 11 let

Maximální dávka pro děti je 400 mg denně.

Dávka je založena na tělesné hmotnosti dítěte v kilogramech.

<b>Stav</b>	<b>Denní dávka</b>
Kvasinková infekce sliznice a krku – dávka závisí na závažnosti infekce a na její lokalizaci	3 mg na kg tělesné hmotnosti (6 mg na kg tělesné hmotnosti smí být podáno první den)
Kryptokoková meningitida nebo kandidová infekce vnitřních orgánů	6 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti
Ochrana dětí před kandidovou infekcí (jestliže činnost jejich imunitního systému není dostatečná)	3 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti

### **Užití u dětí ve věku 0 až 4 týdny**

Užití u dětí ve věku 3 až 4 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za dva dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 48 hodin.

Užití u dětí ve věku méně než 2 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za tři dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 72 hodin.

Lékaři někdy předepisují odlišné dávkování. Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Starší pacienti**

Podává se obvyklá dávka pro dospělé, pokud nemáte problémy s ledvinami.

### **Pacienti s ledvinovými problémy**

Lékař Vám může změnit dávku v závislosti na funkci Vašich ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Diflucan , než jste měl(a)**

Jestliže jste užili příliš mnoho tobolek najednou, můžete pocítit nevolnost. Kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici. Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat změny sluchového a zrakového vnímání (halucinace a paranoidní chování). Podpurná léčba příznaků (např. výplach žaludku) může napomoci ke zvládnutí tohoto stavu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Diflucan**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, vemte si ji hned, jak si vzpomenete. Pokud je již doba na následující dávku, neberte si zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Diflucan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých lidí se rozvinuly **alergické reakce** i přesto, že vážné alergické reakce jsou vzácné. Pokud se objeví, kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře.**

- náhlá dušnost, potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- svědění po celém těle, zčervenání kůže nebo svědivé červené skvrny
- kožní vyrážka
- závažné kožní reakce jako vyrážka s puchýři (může se objevit na jazyku či v ústech).

DiFlucan může mít vliv na játra. Znamky jaterních problémů zahrnují:

- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zvracení
- zežloutnutí kůže nebo očního (žloutenka)

Pokud nastane kterýkoliv z těchto příznaků, okamžitě přestaňte užívat přípravek DiFlucan a sdělte to **svému lékaři**.

#### **Další nežádoucí účinky:**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 100 jsou uvedeny dále:

- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost, průjem, pocit na zvracení, zvracení
- zvýšené jaterní testy
- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 1 000 jsou uvedeny dále:

- snížení počtu červených krvinek, což může vyvolat bledost kůže, slabost nebo dušnost
- snížení chuti k jídlu
- nespavost, ospalost
- záchvaty, závratě, pocit motání, brnění, píchání nebo necitlivosti, změny chuti
- zácpa, obtíže s trávením, plynatost, sucho v ústech
- bolest svalů
- poškození jater a zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- pupeny, puchýře (kopřivka), svědění, zvýšené pocení
- únava, pocit necitění se dobře, horečka

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 10 000 jsou uvedeny dále:

- nižší než normální počet bílých krvinek, které pomáhají bránit proti infekcím a krevních destiček, které pomáhají zastavit krvácení
- červené nebo nachové skvrny na kůži, které mohou být zapříčiněny nízkým počtem krevních destiček, jiné změny krve
- změny biochemických hodnot krve (vysoké hladiny cholesterolu a tuků)
- nízká hladina draslíku v krvi
- třes
- abnormal elektrokardiogram (EKG), změny srdeční frekvence nebo rytmu
- selhání jater
- alergické reakce (někdy závažné), zahrnující rozšířenou puchýřovitou vyrážku, olupování kůže, závažné kožní reakce, otoky obličeje a rtů
- ztráta vlasů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UCHOVÁVAT

- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Diflucan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po otevření smí být přípravek Diflucan používán maximálně po dobu 30 dnů.
- Léčivý přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete známek poškození jako jsou neobvyklý zápach, zabarvení roztoku, viditelné částice nebo krystalizace.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Diflucan obsahuje

- Léčivou látkou je flukonazol.
- Pomocnými látkami jsou sacharóza, glycerol 85 %, čištěná voda, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, třešňové aroma

### Jak přípravek Diflucan vypadá a co obsahuje toto balení

Diflucan je čirý bezbarvý až slabě žlutý roztok s viskozitou vyšší než má voda a dodává se ve skleněné (typ III) lahvi se šroubovacím hliníkovým uzávěrem s obsahem 750 mg flukonazolu.

Velikost balení: 150 ml.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### Tato příbalová informace byla naposledy schválena

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {členského státu/ název národní agentury}



## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

**Diflucan a související názvy (viz Příloha I 10mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze  
Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 40mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze  
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]  
fluconazolium**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Diflucan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diflucan užívat
3. Jak se přípravek Diflucan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diflucan uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Diflucan patří do skupiny léků nazývaných „antimykotika“. Léčivou látkou je flukonazol.

Diflucan se užívá k léčbě infekcí vyvolaných houbami a může se také užívat k prevenci kandidových infekcí. Nejběžnější příčinou mykotických infekcí je kvasinka zvaná *Candida*.

#### **Dospělí**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí.

- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan vyvolaný kvasinkou *Cryptococcus neoformans*)
- Kokcidioidomykóza (infekce dýchacích cest vyvolaná houbou *Coccidioides immitis*)
- Infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí.
- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst, krku nebo proleženin
- Kvasinková infekce postihující zevní pohlavní ústrojí- infekce pochvy nebo penisu
- Kožní infekce – např. tzv. atletická noha, plíseň, infekce záhybu kůže (třísel), infekce nehtů

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy
- k prevenci opětovného výskytu slizniční kvasinkové infekce
- ke snížení opětovného výskytu infekce pochvy vyvolané kvasinkou druhu *Candida*
- k prevence infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)

#### **Děti a adolescenti (0 – 17 let)**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí:

- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst nebo krku

- Infekce vyvolané kvasinkou *druhu Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí
- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan zapříčiněný kvasinkovou houbou kryptokokem)

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci infekcí vyvolaných kvasinkou *druhu Candida* (pokud Váš imunitní systém je slabý a nepracuje správně)
- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Diflucan

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na flukonazol, na jiné léky, které jste užíval/a k léčbě mykotických infekcí nebo na kteroukoli další složku přípravku Diflucan. Příznaky mohou zahrnovat svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním
- jestliže užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií)
- jestliže užíváte cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost)
- jestliže užíváte pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí)
- jestliže užíváte chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmiie)
- jestliže užíváte erythromycin, (antibiotikum k léčbě infekcí)

### Zvláštní opatření při použití přípravku Diflucan je zapotřebí

#### Sdělte svému lékaři

- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, včetně problémy se srdeční arytmií
- jestliže máte abnormální hladiny draslíku, vápníku nebo hořčíku v krvi
- jestliže se u Vás rozvinula závažná kožní reakce (svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním)

### Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte **okamžitě** svého lékaře, pokud užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminikum k léčbě alergií) nebo cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost) nebo pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí) nebo chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmiie) nebo erythromycin (antibiotikum k léčbě infekcí), protože tyto léky se nesmí užívat s přípravkem Diflucan (viz bod: "Neužívejte přípravek Diflucan").

Některé léky se mohou s přípravkem Diflucan vzájemně ovlivňovat. Ujistěte se, že Váš lékař ví, že užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- rifampicin nebo rifabutin (antibiotika k léčbě infekcí)
- alfentanil, fentanyl (užívané jako anestetika)
- amitriptylin, nortriptylin (užívané jako antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- léky na ředění krve k prevenci krevních sraženin (warfarin nebo podobné léky)
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam nebo podobné léčivé přípravky) užívané na spaní nebo při úzkosti
- karbamazepin, fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin a losartan (na hypertenzi- vysoký tlak krve)
- cyklosporin, everolimus, sirolimus nebo takrolimus (prevence odmítnutí štěpu)
- cyklofosfamid, vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin nebo podobné léky) používané k léčbě rakoviny

- halofantrin (užívaný k léčbě malárie)
- statiny (atorvastatin, simvastatin a fluvastatin nebo podobné léky) užívané ke snížení vysokých hladin cholesterolu
- methadon (užívaný při bolesti)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID))
- perorální antikoncepce
- prednison (steroid)
- zidovudin, také známý jako AZT; sachinavir (užívaný u HIV pacientů)
- léky na diabetes mellitus jako jsou chlorpropamid, glibenklamid, glipizid nebo tolbutamid
- theofylin (užívaný pro kontrolu astmatu)
- vitamin A (potravinový doplněk)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Užívání přípravku Diflucan s jídlem a pitím**

Lék můžete užívat s jídlem i bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo pokud kojíte. Jestliže jste těhotná nebo kojíte, přípravek Diflucan neužívejte, pokud Vám lékař neřekne.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba počítat s tím, že se příležitostně mohou objevit závratě nebo záchvaty.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Diflucan**

Přípravek Diflucan obsahuje sacharózu.(cukr)

- pokud máte intoleranci k některým cukrům, sdělte to lékaři, předtím než začnete tento lék užívat.
- dávka 10 ml obsahuje 5,6 g cukru. To je třeba brát v úvahu, pokud máte diabetes.
- Může být škodlivý na zuby, pokud se užívá po dobu delší než 2 týdnů

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nejlepší je užívat lék ve stejnou dobu každý den.

Obvyklé dávkování pro různé indikace je uvedeno níže:

## Dospělí

Stav	Dávka
Léčba kryptokokové meningitidy	400 mg první den, poté 200 až 400 mg jednou denně po 6 až 8 týdnů nebo déle, pokud je třeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Prevence opětovného výskytu kryptokokové meningitidy	200 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba kokcidioidomykózy	200 až 400 mg jednou denně po dobu 11 až 24 měsíců nebo déle, je-li potřeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Léčba kandidové infekce postihující vnitřní orgány	800 mg první den, poté 400 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba infekce postihující sliznice dutiny ústní, krku a proleženiny	200 mg až 400 mg první den, poté 100 mg až 200 mg, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba slizniční kvasinkové infekce – dávka závisí na lokalizaci infekce	50 až 400 mg jednou denně po 7 až 30 dní, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Prevence opětovného výskytu infekce v ústech nebo v krku	100 mg až 200 mg jednou denně, nebo 200 mg 3 krát týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Kvasinková infekce postihující pohlavní orgány	150 mg jako jednorázová dávka
Ochrana před opětovným výskytem kvasinkové infekce pochvy	150 mg každý třetí den, celkově 3 dávky (den 1, 4, a 7), následně jednou týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Léčba infekce kůže a nehtů	V závislosti na místě infekce 50 mg jednou denně, 150 mg jednou týdně, 300 až 400 mg jednou týdně po 1 až 4 týdny (u atletické nohy až po 6 týdnů, léčba u infekce nehtů trvá až do doby než je nehet nahrazen novým)
Prevence kandidové infekce (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)	200 až 400 mg jednou denně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce

## Mladiství ve věku od 12 do 17 let

Dodržujte dávku, kterou Vám předepsal lékař (ať dávkování pro děti nebo pro dospělé).

## Děti ve věku do 11 let

Maximální dávka pro děti je 400 mg denně.

Dávka je založena na tělesné hmotnosti dítěte v kilogramech.

<b>Stav</b>	<b>Denní dávka</b>
Kvasinková infekce sliznice a krku – dávka závisí na závažnosti infekce a na její lokalizaci	3 mg na kg tělesné hmotnosti (6 mg na kg tělesné hmotnosti smí být podáno první den)
Kryptokoková meningitida nebo kandidová infekce vnitřních orgánů	6 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti
Ochrana dětí před kandidovou infekcí (jestliže činnost jejich imunitního systému není dostatečná)	3 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti

### **Užití u dětí ve věku 0 až 4 týdny**

Užití u dětí ve věku 3 až 4 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za dva dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 48 hodin.

Užití u dětí ve věku méně než 2 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za tři dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 72 hodin.

Lékaři někdy předepisují odlišné dávkování. Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Starší pacienti**

Podává se obvyklá dávka pro dospělé, pokud nemáte problémy s ledvinami.

### **Pacienti s ledvinovými problémy**

Lékař Vám může změnit dávku v závislosti na funkci Vašich ledvin.

### **Pokyny pro přípravu suspenze:**

Doporučuje se, aby Váš lékárník připravil Diflucan perorální suspenzi, předtím než Vám ji dá.

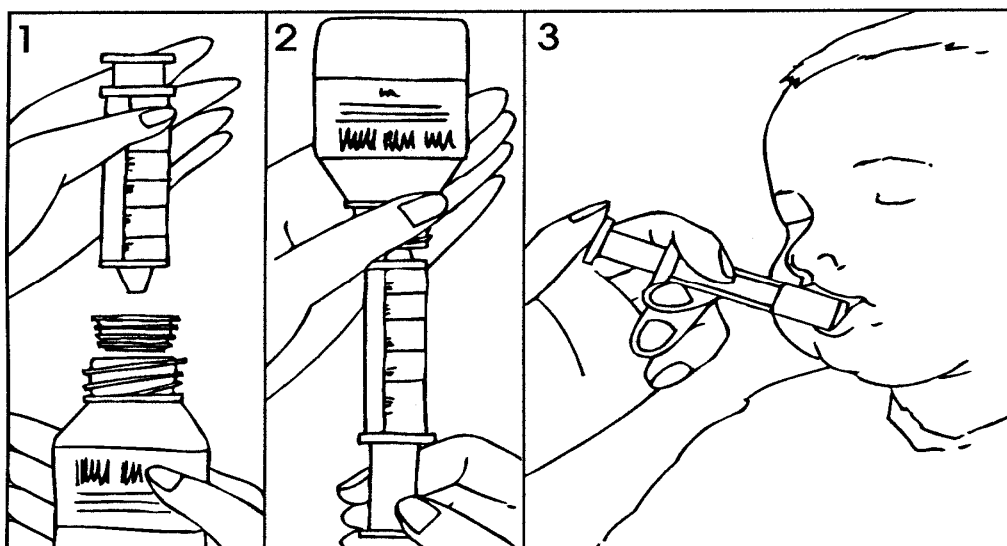
### **Pokyny pro použití:**

Před každým použitím protřepejte zavřenou lahev s rekonstituovanou suspenzí.

Pokyn pro použití dětské stříkačky: (Použitelné pouze, je-li přípravek v zemi obchodován)

Protřepejte dobře připravenou suspenzi.

1. Otevřete lahev (bezpečnostní uzávěr);
2. Nasaďte adaptér stříkačky na hrdlo lahve (1, 2 – viz obrázek 1);
3. Obráťte lahev se stříkačkou nahoře směrem dolů a odstříkněte množství suspenze předepsané lékařem (obrázek 2). Stupnice na stříkačce ukazuje v ml.  
Maximální denní dávka pro dospělé nesmí být překročena u dětí (viz bod 4.2)
4. Odstraňte stříkačku z lahve;
5. U menších dětí může být lék podán stříkačkou přímo do úst. Děť musí zůstat vzpřímené během podávání. Nasměrujte stříkačku na vnitřní stranu tváře, vypusťte suspenzi do úst dítěte (obrázek 3). U starších dětí lze dát suspenzi na lžičku a nechat dítě vypít.
6. Po použití stříkačku vypláchněte.
7. Lahev uzavřete bezpečnostním uzávěrem, adapter ponechte na hrdlu lahve.



### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Diflucan , než jste měl(a)**

Jestliže jste užili příliš mnoho tobolek najednou, můžete pocítit nevolnost. Kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici.. Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat změny sluchového a zrakového vnímání (halucinace a psychózy). Podpurná léčba příznaků (např. výplach žaludku) může napomoci v odeznění těchto příznaků.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Diflucan**

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, vemte si ji hned, jak si vzpomenete. Pokud je již doba na následující dávku, neberte si zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Diflucan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých lidí se rozvinuly **alergické reakce** i přesto, že vážné alergické reakce jsou vzácné. Pokud se objeví, kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře.**

- náhlá dušnost, potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- svědění po celém těle, zčervenání kůže nebo svědivé červené skvrny
- kožní vyrážka
- závažné kožní reakce jako vyrážka s puchýři (může se objevit na jazyku či v ústech).

Diflucan může mít vliv na játra. Znamky jaterních problémů zahrnují:

- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zvracení
- zežloutnutí kůže nebo očního (žloutenka)

Pokud nastane kterýkoliv z těchto příznaků, okamžitě přestaňte užívat přípravek Diflucan a sdělte to svému lékaři.

#### **Další nežádoucí účinky:**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 100 jsou uvedeny dále:

- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost, průjem, pocit na zvracení, zvracení
- zvýšené jaterní testy
- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 1 000 jsou uvedeny dále:

- snížení počtu červených krvinek, což může vyvolat bledost kůže, slabost nebo dušnost
- snížení chuti k jídlu
- nespavost, ospalost
- záchvaty, závratě, pocit motání, brnění, píchání nebo necitlivosti, změny chuti
- zácpa, obtíže s trávením, plynatost, sucho v ústech
- bolest svalů
- poškození jater a zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- pupeny, puchýře (kopřivka), svědění, zvýšené pocení
- únava, pocit necítění se dobře, horečka

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 10 000 jsou uvedeny dále:

- nižší než normální počet bílých krvinek, které pomáhají bránit proti infekcím a krevních destiček, které pomáhají zastavit krvácení
- červené nebo nachové skvrny na kůži, které mohou být zapříčiněny nízkým počtem krevních destiček, jiné změny krve
- změny biochemických hodnot krve (vysoké hladiny cholesterolu a tuků)
- nízká hladina draslíku v krvi
- třes
- abnormal elektrokardiogram (EKG), změny v srdeční frekvenci nebo rytmu
- selhání jater
- alergické reakce (někdy závažné), zahrnující puchýřovitou rozšířenou vyrážku, olupování kůže, závažné kožní reakce, otoky obličeje a rtů
- ztráta vlasů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## **5. JAK PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UCHOVÁVAT**

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Diflucan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C
- Prášek pro přípravu perorální suspenze (60ml lahvička):
- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi Uchovávejte při teplotě do 25°C.
- Prášek pro přípravu perorální suspenze (175ml lahvička)

- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi Uchovávejte při teplotě do 25°C.
- Po rekonstituci uchovávejte suspenzi při teplotě do 30°C. Chraňte před mrazem.
- Použitelnost rekonstituované suspenze je 28 dní.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Diflucan obsahuje

- Léčivou látkou je flukonazol.
- Pomocnými látkami jsou sacharosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, oxid titaničitý (E171), xanthanová klovatina, natrium-citrát, kyselina citronová, natrium-benzoát, přírodní pomerančové aroma

### Jak přípravek Diflucan 10 mg/ml a 40 mg/ml prášek pro přípravu pro perorální suspenze vypadá a co obsahuje toto balení

#### **Pro 60ml lahvičku:**

- Diflucan 10 mg/ml a 40 mg/ml prášku pro přípravu pro perorální suspenze je suchý bílý až skoro bílý prášek. Po přidání vody k prášku (podle pokynů pro zdravotní pracovníky v příbalové informaci) vznikne bílá až skoro bílá suspenze s pomerančovou vůní, která obsahuje 10 mg nebo 40 mg flukonazolu v 1 ml.
- V jedné lahvičce vznikne smícháním prášku a vody 35 ml suspenze.
- K odměření přesné dávky mohou být dodávány 5 ml odměrná lžička a/nebo odměrná stříkačka s tlakovým adapterem na lahvičku.

#### **Pro 175ml lahvičku:**

- Diflucan 10 mg/ml a prášku pro přípravu pro perorální suspenze je suchý bílý až skoro bílý prášek. Po přidání vody k prášku (podle pokynů pro zdravotní pracovníky v příbalové informaci) vznikne bílá až skoro bílá suspenze s pomerančovou vůní, která obsahuje 10 mg flukonazolu v 1 ml.
- V jedné lahvi vznikne smícháním prášku a vody 100 ml suspenze.
- K odměření přesné dávky může být dodávána odměrka.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

### Tato příbalová informace byla naposledy schválena

[doplní se národní údaje]

<-----



Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

**Pokyny pro rekonstituci:**

Po rekonstituci je suspenze bílá až téměř bílá s pomerančovou příchutí.

**Pro 60ml lahvičku:**

1. Zaklepejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil.
2. Přidejte malé množství převařené vody a důkladně protřepejte. Doplňte vodu až po značku na lahvičce (to odpovídá přidání 24 ml vody)
3. Hodně protřepávejte po dobu 1 až 2 minut, abyste získali homogenní suspenzi.
4. Napište datum použitelnosti naředěné suspenze na štítek lahvičky (použitelnost naředěné suspenze je 28 dnů). Veškerá nepoužitá suspenze má být po uplynutí doby použitelnosti vrácena do lékárny.

**Pro 175ml lahvičku:**

1. Zaklepejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil.
2. Odměřte 66 ml převařené vody a přidejte do lahvičky.
3. Hodně protřepávejte po dobu 1 až 2 minut, abyste získali homogenní suspenzi po dobu.
4. Napište datum použitelnosti naředěné suspenze na štítek lahvičky (použitelnost naředěné suspenze je 28 dnů). Veškerá nepoužitá suspenze by měla být po uplynutí doby použitelnosti vrácena do lékárny.

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Diflucan a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml infuzní roztok [viz Příloha I- doplní se národní údaje] Fluconazolium

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Diflucan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diflucan užívat
3. Jak se přípravek Diflucan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diflucan uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Diflucan patří do skupiny léků nazývaných „antimykotika“. Léčivou látkou je flukonazol.

Diflucan se užívá k léčbě infekcí vyvolaných houbami a může se také užívat k prevenci kandidových infekcí. Nejběžnější příčinou mykotických infekcí je kvasinka zvaná *Candida*.

#### **Dospělí**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí.

- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan vyvolaný kvasinkou *Cryptococcus neoformans*)
- Kokcidioidomykóza (infekce dýchacích cest vyvolaná houbou *Coccidioides immitis*)
- Infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém ústrojí.
- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst, krku nebo proleženin

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy
- k prevenci opětovného výskytu slizniční kvasinkové infekce
- k prevence infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)

#### **Děti a adolescenti (0 – 17 let)**

Tento lék Vám může Váš lékař dát na léčbu následujících typů mykotických infekcí:

- Slizniční kvasinková infekce – infekce sliznice úst nebo krku
- Infekce vyvolané kvasinkou druhu *Candida* a nalezené v krevním řečišti, tělesných orgánech (např. srdce, plíce) nebo močovém traktu

- Kryptokoková meningitida (zánět mozkových blan zapříčiněný kvasinkovou houbou kryptokokem)

Diflucan můžete rovněž dostat:

- k prevenci infekcí vyvolaných kvasinkou druhu *Candida* (pokud Váš imunitní systém je slabý a nepracuje správně)
- k prevenci opětovného výskytu kryptokokové meningitidy

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Diflucan

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na flukonazol, na jiné léky, které jste užíval/a k léčbě mykotických infekcí nebo na kteroukoli další složku přípravku Diflucan. Příznaky mohou zahrnovat svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním
- jestliže užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminika k léčbě alergií)
- jestliže užíváte cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost)
- jestliže užíváte pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí)
- jestliže užíváte chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie)
- jestliže užíváte erythromycin, (antibiotikum k léčbě infekcí)

### Zvláštní opatření při použití přípravku Diflucan je zapotřebí

#### Sdělte svému lékaři

- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, včetně problémy se srdeční arytmií
- jestliže máte abnormální hladiny draslíku, vápníku nebo hořčíku v krvi
- jestliže se u Vás rozvinula závažná kožní reakce (svědění, zčervenání kůže nebo obtíže s dýcháním)

### Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte **okamžitě** svého lékaře, pokud užíváte astemizol, terfenadin (antihistaminikum k léčbě alergií) nebo cisaprid (používaný na žaludeční nevolnost) nebo pimozid (používaný k léčbě mentálních nemocí) nebo chinidin (používaný k léčbě srdeční arytmie) nebo erythromycin (antibiotikum k léčbě infekcí), protože tyto léky se nesmí užívat s přípravkem Diflucan (viz bod: "Neužívejte přípravek Diflucan").

Některé léky se mohou s přípravkem Diflucan vzájemně ovlivňovat. Ujistěte se, že Váš lékař ví, že užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- rifampicin nebo rifabutin (antibiotika k léčbě infekcí)
- alfentanil, fentanyl (užívané jako anestetika)
- amitriptylin, nortriptylin (užívané jako antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- léky na ředění krve k prevenci krevních sraženin (warfarin nebo podobné léky)
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam nebo podobné léčivé přípravky) užívané na spaní nebo při úzkosti
- karbamazepin, fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin a losartan (na hypertenzi- vysoký tlak krve)
- cyklosporin, everolimus, sirolimus nebo takrolimus (prevence odmítnutí štěpu)
- cyklofosfamid, vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin nebo podobné léky) používané k léčbě rakoviny
- halofantrin (užívaný k léčbě malárie)

- statiny (atorvastatin, simvastatin a fluvastatin nebo podobné léky) užívané ke snížení vysokých hladin cholesterolu
- methadon (užívaný při bolesti)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxicam, diklofenak (nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID))
- perorální antikoncepce
- prednison (steroid)
- zidovudin, také známý jako AZT; sachinavir (užívaný u HIV pacientů)
- léky na diabetes mellitus jako jsou chlorpropamid, glibenklamid, glipizid nebo tolbutamid
- theofylin (užívaný pro kontrolu astmatu)
- vitamín A (potravinový doplněk)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Těhotenství a kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo pokud kojíte. Jestliže jste těhotná nebo kojíte, přípravek Diflucan neužívejte, pokud Vám lékař neřekne.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení vozidel a obsluze strojů je třeba počítat s tím, že se příležitostně mohou objevit závratě nebo záchvaty.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Diflucan**

Diflucan obsahuje 0,154 mmol sodíku v 1 ml. To je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UŽÍVÁ**

Přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra do žíly pomalou injekcí (infuzí). Diflucan se dodává jako roztok. Dále se již neředí. Na konci této příbalové informace jsou uvedeny informace pro zdravotníky.

Obvyklé dávkování pro různé indikace je uvedeno níže: Ověřte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud si nejste jisti pro4 přípravek Diflucan dostáváte.

### **Dospělí**

<b>Stav</b>	<b>Dávka</b>
Léčba kryptokokové meningitidy	400 mg první den, poté 200 až 400 mg jednou denně po 6 až 8 týdnů nebo déle, pokud je třeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Prevence opětovného výskytu kryptokokové meningitidy	200 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili

Léčba kokcidioidomykózy	200 až 400 mg jednou denně po dobu 11 až 24 měsíců nebo déle, je-li potřeba. Někdy jsou dávky zvýšeny až na 800 mg
Léčba kandidové infekce postihující vnitřní orgány	800 mg první den, poté 400 mg jednou denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba infekce postihující sliznice dutiny ústní, krku a proleženiny	200 mg až 400 mg první den, poté 100 mg až 200 mg, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Léčba slizniční kvasinkové infekce – dávka závisí na lokalizaci infekce	50 až 400 mg jednou denně po 7 až 30 dní, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončili
Prevence opětovného výskytu infekce v ústech nebo v krku	100 mg až 200 mg jednou denně, nebo 200 mg 3 krát týdně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce
Prevence kandidové infekce (jestliže máte oslabený imunitní systém nebo jeho činnost je nedostatečná)	200 až 400 mg jednou denně, po dobu hrozícího rizika vzniku infekce

### Mladiství ve věku od 12 do 17 let

Dodržujte dávku, kterou Vám předepsal lékař (ať dávkování pro děti nebo pro dospělé).

### Děti ve věku do 11 let

Maximální dávka pro děti je 400 mg denně.

Dávka je založena na tělesné hmotnosti dítěte v kilogramech.

Stav	Denní dávka
Kvasinková infekce sliznice a krku – dávka závisí na závažnosti infekce a na její lokalizaci	3 mg na kg tělesné hmotnosti (6 mg na kg tělesné hmotnosti smí být podáno první den)
Kryptokoková meningitida nebo kandidová infekce vnitřních orgánů	6 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti
Ochrana dětí před kandidovou infekcí (jestliže činnost jejich imunitního systému není dostatečná)	3 mg až 12 mg na kg tělesné hmotnosti

### Užití u dětí ve věku 0 až 4 týdny

Užití u dětí ve věku 3 až 4 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za dva dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 48 hodin.

Užití u dětí ve věku méně než 2 týdny:

Stejná dávka jako výše ovšem jednou za tři dny. Maximální dávka je 12 mg na kg tělesné hmotnosti každých 72 hodin.

Lékaři někdy předepisují odlišné dávkování. Vždy užívejte přípravek Diflucan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

## Starší pacienti

Podává se obvyklá dávka pro dospělé, pokud nemáte problémy s ledvinami.

## Pacienti s ledvinovými problémy

Lékař Vám může změnit dávku v závislosti na funkci Vašich ledvin.

## Jestliže jste užil(a) více přípravku Diflucan , než jste měl(a)

Jestliže jste užili příliš mnoho tobolek najednou, můžete pocítit nevolnost. Kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici.. Příznaky možného předávkování mohou zahrnovat změny sluchového a zrakového vnímání (halucinace a psychózy). Podpurná léčba příznaků (např. výplach žaludku) může napomoci v odeznění těchto příznaků.

## Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Diflucan

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, vemte si ji hned, jak si vzpomenete. Pokud je již doba na následující dávku, neberte si zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Diflucan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých lidí se rozvinuly **alergické reakce** i přesto, že vážné alergické reakce jsou vzácné. Pokud se objeví, kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře**.

- náhlá dušnost, potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- svědění po celém těle, zčervenání kůže nebo svědivé červené skvrny
- kožní vyrážka
- závažné kožní reakce jako vyrážka s puchýři (může se objevit na jazyku či v ústech).

Diflucan může mít vliv na játra. Znamky jaterních problémů zahrnují:

- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zvracení
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka)

Pokud nastane kterýkoliv z těchto příznaků, okamžitě přestaňte užívat přípravek Diflucan a sdělte to **svému lékaři**.

### Další nežádoucí účinky:

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému <ékaři nebo lékárníkovi.

Časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 100 jsou uvedeny dále:

- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost, průjem, pocit na zvracení, zvracení
- zvýšené jaterní testy

- vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky, které se vyskytly u 1 až 10 pacientů ze 1 000 jsou uvedeny dále:

- snížení počtu červených krvinek, což může vyvolat bledost kůže, slabost nebo dušnost
- snížení chuti k jídlu
- nespavost, ospalost
- záchvaty, závratě, pocit motání, brnění, píchání nebo necitlivosti, změny chuti
- zácpa, obtíže s trávením, plynatost, sucho v ústech
- bolest svalů
- poškození jater a zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- pupeny, puchýře (kopřivka), svědění, zvýšené pocení
- únava, pocit necitění se dobře, horečka

Vzácné nežádoucí účinky, které se vyskytly u až 10 pacientů ze 10 000 jsou uvedeny dále:

- nižší než normální počet bílých krvinek, které pomáhají bránit proti infekcím a krevních destiček, které pomáhají zastavit krvácení
- červené nebo nachové skvrny na kůži, které mohou být zapříčiněny nízkým počtem krevních destiček, jiné změny krve
- změny biochemických hodnot krve (vysoké hladiny cholesterolu a tuků)
- nízká hladina draslíku v krvi
- třes
- abnormal elektrocardiogram (EKG), změny v srdeční frekvenci nebo rytmu
- selhání jater
- alergické reakce (někdy závažné), zahrnující rozšířenou puchýřovitou vyrážku, olupování kůže, závažné kožní reakce, otoky obličeje a rtů
- ztráta vlasů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK DIFLUCAN UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Diflucan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Skleněné lahvičky: chraňte před mrazem.
- **Plastové vaky: uchovávejte při teplotě do 30°C** chraňte před mrazem. Tento léčivý přípravek je pro jednorázové použití. Po otevření musí být všechn nepoužitý infuzní roztok zlikvidován.
- Infuzní roztok je pouze pro jednorázové podání.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Diflucan obsahuje

- Léčivou látkou je flukonazol.
- Jeden ml obsahuje 2 mg flukonazolu.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH)

### Jak přípravek Diflucan vypadá a co obsahuje toto balení

- Diflucan je čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.
- Dodává se buď ve skleněných lahvičkách s celkovým obsahem 50 mg, 100 mg, 200 mg nebo 400 mg flukonazolu nebo 1, 5, 10 a 20 plastických infuzních vacích s celkovým obsahem 200 mg nebo 400 mg flukonazolu. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## **Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

## **Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {členského státu/ název národní agentury}

<----->  
<Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:>>

Intravenózní infuze se má podávat nejvýše rychlostí 10 ml/min. Přípravek Diflucan je připraven v 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml); na každých 200 mg (100 ml lahvička) připadá po 15 mmol Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup>. Vzhledem k tomu, že se flukonazol dodává ve fyziologickém roztoku, je třeba u pacientů vyžadujících omezení příjmu sodíku či tekutin věnovat pozornost jejich celkově podanému množství.

Intravenózní injekce flukonazolu je kompatibilní s následujícími roztoky:

- a) glukóza 5% a 20% roztok
- b) Ringerův roztok
- c) Hartmannův roztok
- d) Chlorid draselný v glukóze
- e) bikarbonát sodný 4,2 % a 5 % roztok
- f) Aminofusin
- g) Fyziologický roztok
- h) Diaflex (interperitoneální dialýzy Soln 6,36%)

Flukonazol se podává zavedenou kanylou naředěný v jednom z výše uvedených roztoků. Ačkoli nebyla popsána žádná specifická inkompatibilita, nedoporučuje se před infúzí mísit flukonazol s jinými léky.

Infuzní roztok je pouze pro jednorázové podání.

Z mikrobiologického hlediska, je nutno přípravek použít okamžitě. Není-li přípravek spotřebován okamžitě, je délka a způsob skladování na odpovědnosti uživatele a neměla by být delší než 24 hodin při 2-8°C, pokud neproběhlo rozpouštění za kontrolovaných a platných aseptických podmínek.

Ředění se provádí za aseptických podmínek. Před podáním je nutné zkontrolovat, že v roztoku nejsou přítomny viditelné částice a že není zabarven. Smí být použit pouze pokud je roztok čirý a bez viditelných částic.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky