

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Megjegyzés: Az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató ezen verziója a Bizottság határozatának időpontjában érvényes.

A Bizottság határozata után a Tagállamok hatóságai a Referencia Tagállammal együttműködve kiegészítik a kísérőiratokat, amennyiben szükséges. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem szükségszerűen tükrözi az aktuális szöveget.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg flukonazol kemény kapszulánként.

Segédanyagok: 149,12 mg laktóz-monhidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A 150 mg kemény zselatin kapszula alsó része és felső része türkizkék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-150” kód látható. A kapszula 1-es méretű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallt felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Akut vaginalis candidiasis kezelése ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- *Candida balanitis* kezelése, ha a lokális kezelés nem megfelelő.

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de ezeknek az eredményeknek a birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Egyszeri 150 mg-os dózis.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Ahol vesekárosodás nem igazolt, a normál adagolási javallatot kell követni.

Vesekárosodás

A flukonazol túlnyomórészt változatlan formában választódik ki a vizelettel. Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a Diflucan-t májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekepopuláció

Genitális candidiasis indikációban biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Az egyéb gyermekgyógyászati javallatokra vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló adatok a 4.8 pontban találhatók. Ha a genitális candidiasis kezelése serdülőknél (12-től 17 éves korig) szükséges, az adagolás ugyanaz kell legyen, mint felnőtteknél.

Az alkalmazás módja

A kapszulákat étkezéstől függetlenül, egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a rokon azol-származékokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

Egy többszöri dózisú gyógyszerköölcsönhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják.

Egyéb, ismert QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimoziid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hepatobiliaris rendszer

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazollal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával való egyértelmű összefüggést nem észleltek. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabban kell monitorozni a súlyosabb májkárosodás kialakulását. A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azolok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogrammon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsade de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn. Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismertén QT szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknél ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkütiés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kütiés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. *Bullosus* elváltozások vagy *erythema multiforme* kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anaphylaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol erős CYP2C9- és közepesen erős CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Segédanyagok

A kapszula laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: cardialis eseményekről, beleértve a *torsade de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknél, akiknél ciszapridot és flukonazolt egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollós vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknél a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dózisával végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dózisával végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsade de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4 gátló hatás következtében megemelheti a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicint kapó betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a per os flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljes test irradiációt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim erős gátlószere, és közepes mértékben gátolja a CYP3A4-t. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/kg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4 gátlás által. Az alfentanil dózisának módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: a flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisát módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszuprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus fumigatus* okozta szisztémás fertőzéseknél. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazol és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinalis vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazzal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin típusú antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél flukonazzal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. A warfarin dózisának módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű per os bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű per os alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazzal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazzal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisának csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepin szintjét 30%-os emelkedést figyeltek meg. Fennáll a karbamazepin toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzés javasolt.

Celecoxib: Flukonazzal (napi 200 mg) és celecoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celecoxib C_{max} -értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazzal történő kombináció esetén a celecoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazzal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben, valószínűleg fentanil-flukonazol interakció okozta halálos kimenetelű fentanil intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisának módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazol a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például

fluvasztatinnal alkalmazzák egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: a flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazzal és ciklosporinnal (2,7 mg/kg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az 1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisának csökkentésével alkalmazható.

Everolimusz: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumkoncentrációit.

Szirolimusz: A flukonazol megemeli a szirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a szirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a szirolimusz dózisának módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimusz: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumkoncentrációját. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimusz-szint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisát a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisának módosítására lehet szükség.

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofen flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofen önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofen C_{max} -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racem-ibuprofen (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racem-ibuprofen önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiailag aktív izomer [S(+)-ibuprofen] C_{max} -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxikám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a C_{min} 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérum fenitoinkoncentrációját ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizzonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4 aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszútávú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumkoncentrációját, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitistről számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a C_{max} -értékét kb. 55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfanilureák: egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfanilurea származékok (pl. klórpropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérum felezési idejét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfanilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagydózisú teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemeli a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9 és CYP3A4-inhibitor): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanyánál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC $_{0-24}$ -nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazolt sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazzal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazzal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a

levonorgesztrel AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisainak ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Az első trimeszterben flukonazol egyszeri vagy ismételten alkalmazott standard dózisaival (<200 mg/nap) kezelt több száz terhes nőtől származó adatok nem mutattak magzati nemkívánatos hatásokat. Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózissal (400-800 mg/nap) flukonazzal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Standard dózissal és rövidtávú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációnál alacsonyabb szintet ér el. A flukonazol 200 mg-os vagy alacsonyabb standard dózisaival egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazás vagy nagy dózissal flukonazolt követően a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban (>1/10) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, az emelkedett alkalikus-foszfataz-szint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az ízérzékelés megváltozása	Tremor
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			<i>Torsade de pointes</i> (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta kiütés (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson-szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosis (lásd 4.4 pont), exfoliativ dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz	

Gyermekepopuláció

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága (a genitális candidiasis javallat kivételével) a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

4.9 Túladagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túladagolásról szóló beszámolók, és egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túladagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC klasszifikáció

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, triazole-származékok, ATC kód: J02AC01.

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanismusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*t, *C. parapsilosis*t, *C. tropicalis*t) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

PK/PD összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az orális candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmus

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejlesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciesekre vonatkozó határértékeit (EUCAST Flukonazol rational document (2007.) 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek, és specieshez kapcsolódó határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciesekre vonatkoznak. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Specieshez kapcsolódó határértékek (É</R>)					Speciestől független határértékek ^A É</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Érzékeny, R = Rezisztens

A = A speciestől független határértékeket főleg a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

-- = Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a species nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE = Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses species a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri

adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos eloszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazol-szintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérum-koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózist csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimiek szelektív inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik inhibitora.

Kiválasztás

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisú alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazolt a hemodialízis és kisebb mértékben a peritonealis dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett 'compassionate use' vizsgálatból.

Amikor 2 – 8 mg/ttkg flukonazolt adtak 9 hónapos - 15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 µg•h/ml-nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/kg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos - 11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazollal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9 – 36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75 – 1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44 – 185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30 – 130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27 – 68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt (173 – 385 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), amely a 7. npra átlagosan 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel nőtt (292 – 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), míg a 13. npra átlagosan 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel csökkent (167 – 566 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070 – 1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. npra 1328 ml/ttkg-ra (1040 – 1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezeken túlmenően, az időkreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0 – 24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült renális clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás:

A flukonazol napi 2,5, 5,0 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Reprodukciós toxicitás:

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban per os vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőstény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szájpadasadék és a kóros craniofaciális csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nősténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazollal kezelt nők esetében nem figyeltek meg (lásd még 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula töltet:

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
magnézium-sztearát
nátrium-lauril-szulfát

Kapszula héj összetétele:

zselatin
titán-dioxid (E171)
patentkék V (E131)

Jelölő festék:

Sellak (máz), fekete vas-oxid, N-butil alkohol, vízmentes alkohol, tisztított víz, propilén-glikol, ipari metilált alkohol, izopropil alkohol, erős ammónia oldat, kálium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

150 mg kapszula: átlátszó PVC buboréksomagolás vagy fehér opaleszkáló PVC/PVDC buboréksomagolás, alumíniumfólia borítással.

Minden doboz 1 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerrel részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található. [A tagállam tölti ki]

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 50 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 100 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 200 mg kemény kapszula
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg flukonazol kemény kapszulánként.
Segédanyagok: 49,70 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

100 mg flukonazol kemény kapszulánként.
Segédanyagok: 99,41 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

150 mg flukonazol kemény kapszulánként.
Segédanyagok: 149,12 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

200 mg flukonazol kemény kapszulánként.
Segédanyagok: 198,82 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Az 50 mg kemény zselatin kapszula alsó része fehér és felső része türkizkék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-50” kód látható. A kapszula 4-es méretű.

A 100 mg kemény zselatin kapszula alsó része fehér és felső része kék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-100” kód látható. A kapszula 2-es méretű.

A 150 mg kemény zselatin kapszula alsó része és felső része türkizkék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-150” kód látható. A kapszula 1-es méretű.

A 200 mg kemény zselatin kapszula alsó része fehér és felső része lila színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-200” kód látható. A kapszula 0-s méretű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallt (lásd 5.1 pont).

A Diflucan felnőtteknél az alábbi kezelésekben javallt:

- Cryptococcus meningitis (lásd 4.4 pont).
- Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).
- Invazív candidiasis

- Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis, oesophagealis candidiasist, candiduriát és krónikus mucocutan candidiasist.
- Krónikus szájüregi atrophias candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), ha a szájhigiénia vagy a helyi kezelés nem elegendő.
- Akut vagy rekurrens vaginalis candidiasis ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Candida balanitis, ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Dermatomycosis, beleértve a *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* és a bőr *Candida* fertőzéseit, ha a szisztémás kezelés javallt.
- *Tinea unguium* (*onychomycosis*), ha az elsődlegesen választandó szerek nem megfelelőek.

A Diflucan javallt felnőtteknél az alábbiakban felsorolt kórképekben profilaxisra:

- Cryptococcus meningitis olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.
- Olyan AIDS-es betegeknél, akiknél az oropharyngealis vagy oesophagealis candidiasis relapszusának kockázata magas.
- Rekurrens vaginalis candidiasis (évente 4 vagy több epizód) kiújulási gyakoriságának csökkentése.
- Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél (például malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiát kapó betegek vagy haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegek) (lásd 5.1 pont).

A Diflucan 0-tól 17 éves korú, terminusra született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermekknél, gyermekeknél és serdülőknél javallt:

A Diflucan-t immunszuprimált betegeknél a nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis, oesophagealis), invazív candidiasis és cryptococcus meningitis kezelésére, valamint a candida fertőzések profilaxisára alkalmazzák. A Diflucan fenntartó kezelésként alkalmazható a cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére olyan gyermekeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas (lásd 4.4 pont).

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de az eredmények birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózist a gombafertőzés természetét és súlyosságát figyelembe véve kell megállapítani. A többszöri adagolást igénylő fertőzések kezelését addig kell folytatni, amíg a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi vizsgálatok eredményei az aktív gombafertőzés megszűnését nem jelzik. A kezelés idő előtti abbahagyása az aktív fertőzés recidívájához vezethet.

Felnőttek

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Cryptococcosis	- Cryptococcus meningitis kezelése.	Telítő dózis: 400 mg az első napon. Következő dózis: napi 200 mg-400 mg	Általában legalább 6-8 hét. Életveszélyes fertőzésekben a napi dózis 800 mg-ra emelhető
	- Cryptococcus meningitis relapszusának megelőzésére fenntartó terápiában olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.	Napi 200 mg	Napi 200 mg-os dózis korlátlan ideig
Coccidiomycosis		200 mg-400 mg	11 hónaptól 24 hónapig vagy ennél hosszabb ideig, a beteg állapotától függően. Bizonyos fertőzésekben, különösen meningealis megbetegedésekben napi 800 mg adása megfontolható.
Invazív candidiasis		Telítő dózis: 800 mg az első napon. Következő dózis: napi 400 mg	Candidaemiában a kezelés javasolt időtartama általában az első negatív hemokultúra eredmény és candidaemia jeleinek és tüneteinek az elmúlását követően még 2 hétig tart.

Nyálkahártya candidiasis kezelése	- Oropharyngealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	7-21 nap (az Oropharyngealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Oesophagealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	14-30 nap (az Oesophagealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Candiduria	Napi 200 mg-400 mg	7-21 nap. A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Krónikus atrophias candidiasis	Napi 50 mg	14 nap.
	- Krónikus mucocutan candidiasis	Napi 50 mg-100 mg	Legfeljebb 28 nap. A fertőzés súlyosságától vagy a meglévő immunosuppressziótól és a fertőzéstől függően hosszabb ideig.
Nyálkahártya candidiasis relapszusának megelőzése olyan HIV fertőzött betegeknél, akiknél magas a relapszus kockázata	- Oropharyngealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor.	Immunosuppresszált betegeknél korlátlan ideig
	- Oesophagealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor	Immunosuppresszált betegeknél korlátlan ideig
Genitális candidiasis	- Akut vaginalis candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Egyszeri dózis
	- Rekurrens vaginalis candidiasis kezelése és profilaxisa (4 vagy több epizód évente).	150 mg minden harmadik napon, összesen 3 dózis (1, 4, és 7. napon), melyet hetente egyszer 150 mg fenntartó dózis követ	Fenntartó dózis: 6 hónapon át.

Dermatomycosis	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> fertőzések	Hetente egyszer 150 mg vagy naponta egyszer 50 mg	2-4 hét, a <i>tinea pedis</i> 6 hetes kezelést is igényelhet
	- <i>tinea versicolor</i>	Hetente egyszer 300 mg- 400 mg	1-3 hét
		Naponta egyszer 50 mg	2-4 hét
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	Hetente egyszer 150 mg	A kezelést addig kell folytatni, amíg a fertőzött köröm teljesen kicserélődik (azaz az ép köröm kinő). A kézujjak körmeinek az újranövéséhez általában 3-6 hónapra, a lábujjak körmei esetében 6-12 hónapra van szükség, azonban a növekedés sebessége egyéni eltéréseket mutathat, és a kortól is függ. Hosszú ideje fennálló, krónikus fertőzések sikeres kezelését követően a körmök esetenként deformáltak maradnak.
Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél		200 mg-400 mg	A kezelést a neutropenia várt fellépésének időpontja előtt napokkal meg kell kezdeni és a neutrophil szám 1000/mm ³ fölé emelkedését követő neutropeniából történő felépülést követően 7 napon át kell folytatni.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az adagolást a vesefunkcióhoz kell igazítani (lásd *Vesekárosodás*).

Vesekárosodás

Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges. Azoknál a károsodott vesefunkciójú betegeknél (beleértve a gyermekpopulációt is), akik a flukonazolt folyamatosan (többszörű dózisban) kapják, a kezdő dózis 50 mg-400 mg, figyelembe véve az adott indikációban javasolt napi dózist. A kezdő, telítő dózist követően a napi dózist (indikációtól függően) a következő táblázat alapján kell meghatározni:

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A javasolt dózis %-a
> 50	100%
≤ 50 (nem dializált betegek)	50%
Rendszeresen dializált betegek	100% minden dialízis után

A rendszeresen dializált betegeknek a javasolt adag 100%-át meg kell kapniuk minden dialízis után. Azokon a napokon, amikor nem történik dialízis, a betegeknek a kreatinin-clearance alapján csökkentett dózist kell megkapniuk.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a flukonazol májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekpopuláció

Gyermekpopulációban a napi 400 mg maximális dózist nem szabad túllépni.

Ahogy felnőttek hasonló fertőzéseiben, a kezelés időtartama a klinikai és mikológiai válasz alapján. A Diflucan-t napi egyszeri dózisban kell alkalmazni.

A károsodott vesefunkciójú gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó adagolást lásd a „Vesekárosodás” fejezetben. A flukonazol farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (a terminusra született újszülött csecsemőkre vonatkozó részt, akiknél elsősorban a vese fejletlensége gyakori, lásd lejjebb).

Csecsemők, kisgyermekek és gyermekek (28 napostól 11 éves korig):

Javallat	Adagolás	Javaslatok
- Nyálkahártya candidiasis	Kezdő dózis: 6 mg/ttkg Ezt követő dózis: napi 3 mg/ttkg	Az egyensúlyi állapot mielőbbi elérése érdekében az első napon kezdő dózis alkalmazható
- Invazív candidiasis - Cryptococcus meningitis	Dózis: napi 6-12 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére fenntartó kezelésként olyan gyermekeknél, akiknél magas a kiújulás kockázata	Dózis: napi 6 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Candida fertőzések profilaxisa immunszuprimált betegeknél	Dózis: napi 3-12 mg/ttkg	A kialakult neutropenia mértékétől és időtartamától függően (lásd a felnőtt adagolást)

Serdülők (12-től 17 éves korig)

A testtömegtől és a pubertalis fejlődéstől függően, a felíró orvosnak kell meghatároznia, hogy mely adagolás (felnőtt vagy gyermek) a legmegfelelőbb. Klinikai adatok azt mutatják, hogy a flukonazol clearance-e gyermekeknél magasabb a felnőtteknél megfigyeltnél. Felnőtteknél 100, 200 és 400 mg

dózisokkal elérhető szisztémás expozíció eléréséhez gyermekeknél 3, 6 és 12 mg/ttkg dózisok szükségesek.

Genitális candidiasis indikációban a biztonságosságát és hatásosságát gyermekpopulációban nem igazolták. Az egyéb gyermekgyógyászati javallatokra vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok a 4.8 pontban találhatóak. Ha a genitális candidiasis kezelése serdülőknél (12-től 17 éves korig) szükséges, az adagolás ugyanaz kell legyen, mint felnőtteknél.

Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 27 napos korig)

Az újszülöttek lassan választják ki a flukonazolt. A terminusra született újszülött csecsemőknél alkalmazott adagolást alátámasztó farmakokinetikai adatok száma kevés (lásd 5.2 pont).

Korcsoport	Adagolás	Javaslatok
Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 14 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 72 óránként kell adagolni	A 72 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni
Terminusra született újszülött csecsemők (15-től 27 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 48 óránként kell adagolni	a 48 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os dózist nem szabad túllépni

Az alkalmazás módja

A Diflucan per os vagy intravénás infúzióban adható, az alkalmazás módja a beteg klinikai állapotától függ. Intravénás kezeléssel per os kezelésre – vagy fordítva – való áttérés esetén a napi dózist nem szükséges megváltoztatni.

A kapszulákat étkezéstől függetlenül, egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb a rokon azol-származékokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) szembeni túlérzékenység.

Egy többszöri dózisos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják. Egyéb, ismerten QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimoizid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tinea capitis

A flukonazolt vizsgálták gyermekeknél *tinea capitis* kezelésére. Nem bizonyult jobbnak („superior”), mint a grizeofulvin, és az összesített sikerarány 20%-nál kevesebb volt. Ezért a Diflucan-t nem szabad *tinea capitis* kezelésére alkalmazni.

Cryptococcosis

Az egyéb lokalizációjú cryptococcosisok (pl. pulmonalis és cután cryptococcosis) kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlást lehessen adni.

Mély endémiás mycosisok

Az endémiás mycosisok egyéb formáinak, például a *paracoccidioidomycosis*, a *lymphocutan sporotrichosis* és a *histoplasmosis* kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó specifikus ajánlást lehessen adni.

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél megfelelő körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hepatobiliaris rendszer

Májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni.

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazzal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával való egyértelmű összefüggést nem észleltek. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azok a betegek, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabb monitorozást igényelnek súlyosabb májkárosodás kialakulásának tekintetében.

A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azolok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogrammon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsade de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn. Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismerten QT szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknél ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkiütés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kiütés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. *Bullosus* elváltozások vagy *erythema multiforme* kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anaphylaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol erős CYP2C9- és közepesen erős CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Segédanyagok

A kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: cardialis eseményekről, beleértve a *torsade de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknél, akiknél ciszapridot és flukonazolt egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollos vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknél a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dózisával végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dózisával végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsade de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4 gátló hatás következtében megemelheti a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicint kapó betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a per os flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljes test irradiációt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim erős gátlószere, és közepes mértékben gátolja a CYP3A4-t. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/kg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4 gátlás által. Az alfentanil dózisának módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: a flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisát módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszuprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus fumigatus* okozta szisztémás fertőzésekben. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazol és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinalis vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazzal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin típusú antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél flukonazzal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. A warfarin dózisának módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg

flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű per os bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű per os alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazollal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazollal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisének csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepin szint 30%-os emelkedését figyeltek meg. Fennáll a karbamazepin toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzés javasolt.

Celekoxib: Flukonazollal (napi 200 mg) és celekoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celekoxib C_{max} -értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazollal történő kombináció esetén a celekoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazollal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben valószínűleg fentanil-flukonazol interakció (okozta) halálos kimenetelű fentanil intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisének módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazolt a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például fluvasztatinnal alkalmazzák egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: a flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazollal és ciklosporinnal (2,7 mg/kg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az 1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisének csökkentésével alkalmazható.

Everolimusz: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumban a koncentrációját.

Sziirolimusz: A flukonazol megemeli a sziirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a sziirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a sziirolimusz dózisének módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimusz: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumban a koncentrációját. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai

változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimusz-szint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisát a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisának módosítására lehet szükség.

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofen flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofen önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofen C_{max} -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racem-ibuprofen (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racem-ibuprofen önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiailag aktív izomer [S(+)-ibuprofen] C_{max} -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxicám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a C_{min} 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérum fenitoinkoncentrációját ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizzonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4 aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszútávú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumkoncentrációját, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitistől számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a C_{max} -értékét kb. 55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfanilureák: egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfanilurea származékok (pl. klóropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérum felezési idejét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfanilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemelheti a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9 és CYP3A4-inhibitor): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanyánál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC $_{0-\infty}$ -nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazolt sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazollal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazollal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a levonorgesztrel AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisaival ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az első trimeszterben flukonazol egyszeri vagy ismételt alkalmazott standard dózisaival (<200 mg/nap) kezelt több száz terhes nőtől származó adatok nem mutattak magzati nemkívánatos hatásokat. Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózisu (400-800 mg/nap) flukonazollal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Standard dózisu és rövidtávú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációnál alacsonyabb szintet ér el. A flukonazol 200 mg-os vagy alacsonyabb standard dózisának egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazás vagy nagy dózisú flukonazol követően a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban ($>1/10$) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, az emelkedett alkalikus-foszfátáz-szint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az érzékelés megváltozása	Tremor
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Torsade de pointes (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta kiütés (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson-szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosus (lásd 4.4 pont), exfoliatív dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz	

Gyermekepopuláció

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága (a genitális candidiasis javallat kivételével) a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

4.9 Túlادagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túlادagolásról szóló beszámolók, és egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túlادagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC klasszifikáció

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, triazole-származékok, ATC kód: J02AC01.

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanizmusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*t, *C. parapsilosis*t, *C. tropicalis*t) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

PK/PD összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az orális candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmus

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejlesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciesekre vonatkozó határértékeit (EUCAST

Flukonazol rational document (2007.). 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciestől függetlenek, és speciestől független határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciestől függetlenek. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Specieshez kapcsolódó határértékek (É</R>)					Speciestől független határértékek ^A É</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Érzékeny, R = Rezisztens

A = A speciestől független határértékeket főleg a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciestől függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

-- = Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a species nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE = Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses species a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos eloszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazol-szintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérum-koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózisnak csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimek szelektív inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik inhibitora.

Kiválasztás

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisu alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazol a hemodialízis és kisebb mértékben a peritoneális dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett 'compassionate use' vizsgálatból.

Amikor 2 – 8 mg/ttkg flukonazolt adtak 9 hónapos - 15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/kg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos - 11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazollal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9 – 36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75 – 1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44 – 185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30 – 130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27 – 68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt (173 – 385 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), amely a 7. npra átlagosan 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel nőtt (292 – 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), míg a 13. npra átlagosan 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel csökkent (167 – 566 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070 – 1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. npra 1328 ml/ttkg-ra (1040 – 1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezeken túlmenően, az időkreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0 – 24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült

renalis clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás:

A flukonazol napi 2,5, 5,0 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Reprodukciós toxicitás:

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban per os vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőstény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szájpadosadék és a kóros craniofaciális csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nősténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazzal kezelt nők esetében nem figyelték meg (lásd még 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula töltet:

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
magnézium-sztearát
nátrium-lauril-szulfát

Kapszula héj összetétele:

50 mg-os kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
patentkék V (E131)

100 mg-os kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
eritrozín (E127)
patentkék V (E131)

150 mg-os kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
patentkék V (E131)

200 mg-os kapszula
zselatin
titán-dioxid (E171)
eritrozín (E127)
indigókármin (E132)

Jelölő festék:

Sellak (máz), fekete vas-oxid, N-butyl alkohol, vízmentes alkohol, tisztított víz, propilénglikol, ipari metilált alkohol, izopropil alkohol, erős ammónia oldat, kálium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg és 150 mg kapszula: átlátszó PVC buboréksomagolás vagy fehér opaleszkáló PVC/PVDC buboréksomagolás alumíniumfólia borítással.

100 mg és 200 mg kapszula: átlátszó PVC buboréksomagolás vagy fehér opaleszkáló PVC buboréksomagolás alumíniumfólia borítással.

1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 vagy 500 kemény kapszula dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

11. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található. [A tagállam tölti ki].

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 5 mg/ml belsőleges oldat
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 5 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

Segédanyag: A belsőleges oldat 0,1334 g szacharózt és 0,9635 g glicerint is tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

A víznél nagyobb sűrűségű, tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallt (lásd 5.1 pont).

A Diflucan felnőtteknél az alábbi kezelésekben javallt:

- Cryptococcus meningitis (lásd 4.4 pont).
- Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).
- Invazív candidiasis.
- Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis, oesophagealis candidiasist candiduriát és krónikus mucocutan candidiasist.
- Krónikus szájüregi atrophias candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), ha a szájhigiénia vagy a helyi kezelés nem elegendő.
- Akut vagy rekurrens vaginalis candidiasis, ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Candida balanitis, ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Dermatomycosis, beleértve a *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*-t, és a bőr *Candida* fertőzéseit, ha a szisztémás kezelés javallt.
- *Tinea unguium* (*onychomycosis*), ha az elsődlegesen választandó szerek nem megfelelőek.

A Diflucan javallt felnőtteknél az alábbiakban felsorolt kórképekben profilaxisra:

- Cryptococcus meningitis olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.
- Olyan AIDS-es betegeknél, akiknél az oropharyngealis vagy oesophagealis candidiasis relapszusának kockázata magas.
- Rekurrens vaginalis candidiasis (évente 4 vagy több epizód) kiújulási gyakoriságának csökkentése.
- Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél (például malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiát kapó betegek vagy haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegek) (lásd 5.1 pont).

A Diflucan 0-tól 17 éves korú terminusra született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermeknél, gyermekeknél és serdülőknél javallt:

A Diflucan-t immunszuprimált betegeknél a nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis, oesophagealis), invazív candidiasis és cryptococcus meningitis kezelésére, valamint a candida fertőzések profilaxisára alkalmazzák. A Diflucan fenntartó kezelésként alkalmazható a cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére olyan gyermekeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas (lásd 4.4 pont).

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de az eredmények birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózist a gombafertőzés természetét és súlyosságát figyelembe véve kell megállapítani. A többszöri adagolást igénylő fertőzések kezelését addig kell folytatni, amíg a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi vizsgálatok eredményei az aktív gombafertőzés megszűnését nem jelzik. A kezelés idő előtti abbahagyása az aktív fertőzés recidivájához vezethet.

Felnőttek

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Cryptococcosis	- Cryptococcus meningitis kezelése.	Telítő dózis: 400 mg az első napon. Következő dózis: napi 200 mg-400 mg	Általában legalább 6-8 hét. Életveszélyes fertőzésekben a napi dózis 800 mg-ra emelhető
	- Cryptococcus meningitis relapszusának megelőzésére fenntartó terápiában olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.	Napi 200 mg	Napi 200 mg-os dózis korlátlan ideig
Coccidiomycosis		200 mg-400 mg	11 hónaptól 24 hónapig vagy ennél hosszabb ideig, a beteg állapotától függően. Bizonyos fertőzésekben, különösen meningealis megbetegedésekben napi 800 mg adása megfontolható.

Invazív candidiasis		Telítő dózis: 800 mg az első napon. Következő dózis: napi 400 mg	Candidaemiában a kezelés javasolt időtartama általában az első negatív hemokultúra eredmény és candidaemia jeleinek és tüneteinek az elmúlását követően még 2 hétig tart.
Nyálkahártya candidiasis kezelése	- Oropharyngealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	7-21 nap (az Oropharyngealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Oesophagealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	14-30 nap (az Oesophagealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Candiduria	Napi 200 mg-400 mg	7-21 nap. A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Krónikus atrophias candidiasis	Napi 50 mg	14 nap.
	- Krónikus mucocutan candidiasis	Napi 50 mg-100 mg	Legfeljebb 28 nap. A fertőzés súlyosságától vagy a meglévő immunszuppressziótól és a fertőzéstől függően hosszabb ideig.
Nyálkahártya candidiasis relapszusának megelőzése olyan HIV fertőzött betegeknél, akiknél magas a relapszus kockázata	- Oropharyngealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor.	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
	- Oesophagealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig

Genitális candidiasis	- Akut vaginalis candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Egyszeri dózis
	- Rekurrens vaginalis candidiasis kezelése és profilaxisa (4 vagy több epizód évente).	150 mg minden harmadik napon, összesen 3 dózis (1, 4, és 7. napon), melyet hetente egyszer 150 mg fenntartó dózis követ	Fenntartó dózis: 6 hónapon át.
Dermatomycosis	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> fertőzések	Hetente egyszer 150 mg vagy naponta egyszer 50 mg	2-4 hét, a <i>tinea pedis</i> 6 hetes kezelést is igényelhet
	- <i>tinea versicolor</i>	Hetente egyszer 300-400 mg	1-3 hét
		Naponta egyszer 50 mg	2-4 hét
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	Hetente egyszer 150 mg	A kezelést addig kell folytatni, amíg a fertőzött köröm teljesen kicserélődik (azaz az ép köröm kinő). A kézujjak körmeinek az újránövéséhez általában 3-6 hónapra, a lábujjak körmei esetében 6-12 hónapra van szükség, azonban a növekedés sebessége egyéni eltéréseket mutathat, és a kortól is függ. Hosszú ideje fennálló, krónikus fertőzések sikeres kezelését követően a körmök esetenként deformáltak maradnak.
Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél		200 mg-400 mg	A kezelést a neutropenia várt fellépésének időpontja előtt napokkal meg kell kezdeni és a neutrophil szám $1000/\text{mm}^3$ fölé emelkedését követő neutropeniából történő felépülést követően 7 napon át kell folytatni.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az adagolást a vesefunkcióhoz kell igazítani (lásd *Vesekárosodás*).

Vesekárosodás

Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges. Azoknál a károsodott vesefunkciójú betegeknél (beleértve a gyermekpopulációt is), akik a flukonazolt folyamatosan (többszöri dózisban) kapják, a kezdő dózis 50 mg-400 mg, figyelembe véve az adott indikációban javasolt napi dózist. A kezdő, telítő dózist követően a napi dózist (indikációtól függően) a következő táblázat alapján kell meghatározni:

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A javasolt dózis %-a
> 50	100%
≤ 50 (nem dializált betegek)	50%
Rendszeresen dializált betegek	100% minden dialízis után

A rendszeresen dializált betegeknek a javasolt adag 100%-át meg kell kapniuk minden dialízis után. Azokon a napokon, amikor nem történik dialízis, a betegeknek a kreatinin-clearance alapján csökkentett dózist kell megkapniuk.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a flukonazolt májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekpopuláció

Gyermekpopulációban a napi 400 mg maximális dózist nem szabad túllépni.

Ahogy a felnőttek hasonló fertőzéseiben, a kezelés időtartama a klinikai és mikológiai válaszon alapul. A Diflucan-t napi egyszeri dózisban kell alkalmazni.

A károsodott vesefunkciójú gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó adagolást lásd a „Vesekárosodás” fejezetben. A flukonazol farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (a terminusra született újszülött csecsemőkre vonatkozó részt, akiknél elsősorban a vese fejletlensége gyakori, lásd lejjebb).

Csecsemők, kisgyermekek és gyermekek (28 napostól 11 éves korig):

Javallat	Adagolás	Javaslatok
- Nyálkahártya candidiasis	Kezdő dózis: 6 mg/ttkg Ezt követő dózis: napi 3 mg/ttkg	Az egyensúlyi állapot mielőbbi elérése érdekében az első napon telítő dózis alkalmazható
- Invazív candidiasis - Cryptococcus meningitis	Dózis: napi 6-12 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére fenntartó kezelésként olyan gyermekeknél, akiknél magas a kiújulás kockázata	Dózis: napi 6 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően

- Candida fertőzések profilaxisa immunszuprimált betegeknél	Dózis: napi 3-12 mg/ttkg	A kialakult neutropenia mértékétől és időtartamától függően (lásd a felnőtt adagolást)
---	--------------------------	--

Serdülők (12-től 17 éves korig)

A testtömegetől és a pubertalis fejlődéstől függően, a felíró orvosnak kell meghatároznia, hogy mely adagolás (felnőtt vagy gyermek) a legmegfelelőbb. Klinikai adatok azt mutatják, hogy a flukonazol clearance-e gyermekeknél magasabb a felnőtteknél megfigyelténél. Felnőtteknél 100, 200 és 400 mg dózisokkal elérhető hasonló szisztémás expozíció eléréséhez gyermekeknél 3, 6 és 12 mg/ttkg dózisok szükségesek.

Genitális candidiasis indikációban a biztonságosságát és hatásosságát gyermekpopulációban nem igazolták. Az egyéb gyermekgyógyászati javallatokra vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok a 4.8 pontban találhatóak. Ha a genitális candidiasis kezelése serdülőknél (12-től 17 éves korig) szükséges, az adagolás ugyanaz kell legyen, mint felnőtteknél.

Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 27 napos korig)

Az újszülöttek lassan választják ki a flukonazolt. A terminusra született újszülött csecsemőknél alkalmazott adagolást alátámasztó farmakokinetikai adatok száma kevés (lásd 5.2 pont).

Korcsoport	Adagolás	Javaslatok
Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 14 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 72 óránként kell adagolni	A 72 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni
Terminusra született újszülött csecsemők (15-től 27 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 48 óránként kell adagolni	a 48 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os dózist nem szabad túllépni

Az alkalmazás módja

A Diflucan a beteg klinikai állapotától függően per os vagy intravénás infúzióban adható. Intravénás kezeléssel per os kezelésre – vagy fordítva – való áttérés esetén a napi dózist nem szükséges megváltoztatni.

A Diflucan étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb a rokon azol-származékokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

Egy többszöri dózisu gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják. Egyéb, ismert QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimoizid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tinea capitis

A flukonazolt vizsgálták gyermekeknél *tinea capitis* kezelésére. Nem bizonyult jobbnak („superior”), mint a griseofulvin, és az összesített sikerarány 20%-nál kevesebb volt. Ezért a Diflucan-t nem szabad *tinea capitis* kezelésére alkalmazni.

Cryptococcosis

Az egyéb lokalizációjú cryptococcosisok (pl. pulmonalis és cután cryptococcosis) kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlást lehessen adni.

Mély endémiás mycosisok

Az endémiás mycosisok egyéb formáinak, például a *paracoccidioidomycosis*, a *lymphocutan sporotrichosis* és a *histoplasmosis* kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó specifikus ajánlást lehessen adni.

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél megfelelő körütekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hepatobiliaris rendszer

Májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni.

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazollal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával egyértelmű összefüggést nem figyeltek meg. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azok a betegek, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabb monitorozást igényelnek súlyosabb májkárosodás kialakulásának tekintetében.

A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azolok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogrammon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsade de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn. Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismerten QT szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknél ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkiütés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kiütés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. *Bullosus* elváltozások vagy *erythema multiforme* kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anaphylaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol erős CYP2C9- és közepesen erős CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Segédanyagok

A Diflucan belsőleges oldat glicerint tartalmaz. Fejfájást, gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat. (lásd 4.8 pont).

A Diflucan belsőleges oldat szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: cardialis eseményekről, beleértve a *torsade de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknél, akiknél ciszapridot és flukonazolt egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollos vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknél a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dózisával végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dózisával végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsade de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4 gátló hatás következtében megemeli a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicint kapó betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a per os flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljes test irradiációt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim erős gátlószere, és közepes mértékben gátolja a CYP3A4-t. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/kg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4 gátlás által. Az alfentanil dózisának módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: a flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisát módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszuprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus*

fumigatus okozta szisztémás fertőzéseknel. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazolt és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinális vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazollal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin típusú antikoaguláns terápiaiban részesülő betegeknél flukonazollal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. A warfarin dózisának módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű per os bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű per os alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazollal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazollal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisának csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepinszint 30%-os emelkedését figyelték meg. Fennáll a karbamazepin toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzés javasolt.

Celecoxib: Flukonazollal (napi 200 mg) és celecoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celecoxib C_{max} -értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazollal történő kombináció esetén a celecoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazollal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben fentanil-flukonazol interakció (okozta) halálos kimenetelű fentanil intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisának módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazolt a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például fluvasztatinnal alkalmazzák egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: a flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazzal és ciklosporinnal (2,7 mg/kg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az 1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisának csökkentésével alkalmazható.

Everolimus: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumkoncentrációit.

Szirolimus: A flukonazol megemeli a szirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a szirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a szirolimusz dózisának módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimus: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumkoncentrációját. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimusz-szint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisát a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisának módosítására lehet szükség.

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofen flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofen önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofen $C_{\max}$ -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racem-ibuprofen (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racem-ibuprofen önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiailag aktív izomer [S(+)-ibuprofen] $C_{\max}$ -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxicám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a $C_{\min}$ 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérum fenitoinkoncentrációját ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizzonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4 aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszútávú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumkoncentrációját, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitistről számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a $C_{\max}$ -értékét kb.

55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfanilureák: egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfanilurea származékok (pl. klórpropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérum felezési idejét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfanilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemelheti a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9 és CYP3A4-inhibitor): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanyánál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC τ -nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazolt sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazollal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazollal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a levonorgesztrel AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisainak ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az első trimeszterben flukonazol egyszeri vagy ismételten alkalmazott standard dózisaival (<200 mg/nap) kezelt több száz terhes nőtől származó adatok nem mutattak magzati nemkívánatos hatásokat. Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózissal (400-800 mg/nap) flukonazzal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Standard dózissal és rövidtávú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációnál alacsonyabb szintet ér el. A flukonazol 200 mg-os vagy alacsonyabb standard dózisaival egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazás vagy nagy dózissal flukonazol követően a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban (>1/10) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, az emelkedett alkalikus-foszfátáz-szint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az érzékelés megváltozása	Tremor
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			<i>Torsade de pointes</i> (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta kiütés (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson-szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosis (lásd 4.4 pont), exfoliativ dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz	

Gyermekepopuláció

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága (a genitális candidiasis javallat kivételével) a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

4.9 Túladagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túladagolásról szóló beszámolók, és egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túladagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC klasszifikáció

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, triazole-származékok, ATC kód: J02AC01.

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanismusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*t, *C. parapsilosis*t, *C. tropicalis*t) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

PK/PD összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az orális candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmus

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejllesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciesekre vonatkozó határértékeit (EUCAST Flukonazol rational document (2007.) 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek, és specieshez kapcsolódó határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciesekre vonatkoznak. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Specieshez kapcsolódó határértékek (É</R>)					Speciestől független határértékek ^A É</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Érzékeny, R = Rezisztens

A = A speciestől független határértékeket főleg a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

-- = Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a species nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE = Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses species a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri

adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos eloszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazol-szintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérum-koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózist csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimok szelektív inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik inhibitora.

Kiválasztás

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisú alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazolt a hemodialízis és kisebb mértékben a peritonealis dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett 'compassionate use' vizsgálatból.

Amikor 2 – 8 mg/ttkg flukonazolt adtak 9 hónapos - 15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 µg•h/ml-nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/kg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos - 11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazollal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9 – 36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75 – 1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44 – 185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30 – 130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27 – 68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt (173 – 385 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), amely a 7. npra átlagosan 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel nőtt (292 – 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), míg a 13. npra átlagosan 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel csökkent (167 – 566 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070 – 1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. npra 1328 ml/ttkg-ra (1040 – 1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezeken túlmenően, az időkreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0 – 24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült renális clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás:

A flukonazol napi 2,5, 5,0 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Reprodukciós toxicitás:

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban per os vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőstény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szájpadasadék és a kóros craniofaciális csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nősténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazollal kezelt nők esetében nem figyeltek meg (lásd még 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
85%-os glicerín
tisztított víz
vízmentes citromsav
nátrium-citrát
folyékony cseresznye aroma

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

Felbontás után a Diflucan legfeljebb 30 napig használható fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

180 ml-es borostyánszínű, III-as típusú üveg, menetes alumínium kupakkal lezárva.

Egy 20 ml-es merőpohár is mellékelve.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha romlás jeleit észleli, mint a szokatlan szag, a készítmény elszíneződése, látható részecskék vagy kristályképződés.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található. [A tagállam tölti ki].

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az elkészített szuszpenzió 10 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.
Segédanyag: Az elkészített szuszpenzió 0,58 g szacharózt tartalmaz milliliterenként.

Az elkészített szuszpenzió 40 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.
Segédanyag: Az elkészített szuszpenzió 0,55 g szacharózt tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz

Fehér vagy törtfehér por belsőleges szuszpenzióhoz, mely elkészítés után fehér vagy törtfehér színű, narancs ízű szuszpenziót eredményez.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallt (lásd 5.1 pont).

A Diflucan felnőtteknél az alábbi kezelésekben javallt:

- Cryptococcus meningitis (lásd 4.4 pont).
- Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).
- Invazív candidiasis.
- Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis, oesophagealis candidiasist candiduriát és krónikus mucocutan candidiasist.
- Krónikus szájüregi atrophias candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), ha a szájhigiénia vagy a helyi kezelés nem elegendő.
- Akut vagy rekurrens vaginalis candidiasis, ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Candida balanitis, ha a lokális kezelés nem megfelelő.
- Dermatomycosis, beleértve a *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, és a bőr *Candida* fertőzéseit, ha a szisztémás kezelés javallt.
- *Tinea unguium (onychomycosis)*, ha az elsődlegesen választandó szerek nem megfelelőek.

A Diflucan javallt felnőtteknél az alábbiakban felsorolt kórképekben profilaxisra:

- Cryptococcus meningitis olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.
- Olyan AIDS-es betegeknél, akiknél az oropharyngealis vagy oesophagealis candidiasis relapszusának kockázata magas.
- Rekurrens vaginalis candidiasis (évente 4 vagy több epizód) kiújulási gyakoriságának csökkentése.

- Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél (például malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiát kapó betegek vagy haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegek) (lásd 5.1 pont).

A Diflucan 0-tól 17 éves korú terminusra született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermekeknél, gyermekeknel és serdülőknél javallt:

A Diflucan-t immunszuprimált betegeknél a nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis, oesophagealis), invazív candidiasis és cryptococcus meningitis kezelésére, valamint a candida fertőzések profilaxisára alkalmazzák. A Diflucan fenntartó kezelésként alkalmazható a cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére olyan gyermekeknel, akiknél a kiújulás kockázata magas (lásd 4.4 pont).

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de az eredmények birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózist a gombafertőzés természetét és súlyosságát figyelembe véve kell megállapítani. A többszöri adagolást igénylő fertőzések kezelését addig kell folytatni, amíg a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi vizsgálatok eredményei az aktív gombafertőzés megszűnését nem jelzik. A kezelés idő előtti abbahagyása az aktív fertőzés recidivájához vezethet.

Felnőttek

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Cryptococcosis	- Cryptococcus meningitis kezelése.	Telítő dózis: 400 mg az első napon Következő dózis: napi 200 mg-400 mg	Általában legalább 6-8 hét. Életveszélyes fertőzésekben a napi dózis 800 mg-ra emelhető
	- Cryptococcus meningitis relapszusának megelőzésére fenntartó terápiában olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.	Napi 200 mg	Napi 200 mg-os dózis korlátlan ideig
Coccidiomycosis		200 mg-400 mg	11 hónaptól 24 hónapig vagy ennél hosszabb ideig, a beteg állapotától függően. Bizonyos fertőzésekben, különösen meningealis megbetegedésekben napi 800 mg adása megfontolható.

Invazív candidiasis		Telítő dózis: 800 mg az első napon. Következő dózis: napi 400 mg	Candidaemiában a kezelés javasolt időtartama általában az első negatív hemokultúra eredmény és candidaemia jeleinek és tüneteinek az elmúlását követően még 2 hétig tart.
Nyálkahártya candidiasis kezelése	- Oropharyngealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	7-21 nap (az Oropharyngealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Oesophagealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	14-30 nap (az Oesophagealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Candiduria	Napi 200 mg-400 mg	7-21 nap. A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Krónikus atrophias candidiasis	Napi 50 mg	14 nap.
	- Krónikus mucocutan candidiasis	napi 50 mg-100 mg	Legfeljebb 28 nap. A fertőzés súlyosságától vagy a meglévő immunszuppressziótól és a fertőzéstől függően hosszabb ideig.
Nyálkahártya candidiasis relapszusának megelőzése olyan HIV fertőzött betegeknél, akiknél magas a relapszus kockázata	- Oropharyngealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor.	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
	- Oesophagealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig

Genitális candidiasis	- Akut vaginalis candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Egyszeri dózis
	- Rekurrens vaginalis candidiasis kezelése és profilaxisa (4 vagy több epizód évente).	150 mg minden harmadik napon, összesen 3 dózis (1, 4, és 7. napon), melyet hetente egyszer 150 mg fenntartó dózis követ	Fenntartó dózis: 6 hónapon át.
Dermatomycosis	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> fertőzések	Hetente egyszer 150 mg vagy naponta egyszer 50 mg	2-4 hét, a <i>tinea pedis</i> 6 hetes kezelést is igényelhet
	- <i>tinea versicolor</i>	Hetente egyszer 300-400 mg	1-3 hét
		Naponta egyszer 50 mg	2-4 hét
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	Hetente egyszer 150 mg	A kezelést addig kell folytatni, amíg a fertőzött köröm teljesen kicserélődik (azaz az ép köröm kinő). A kézujjak körmeinek az újránövéséhez általában 3-6 hónapra, a lábujjak körmei esetében 6-12 hónapra van szükség, azonban a növekedés sebessége egyéni eltéréseket mutathat, és a kortól is függ. Hosszú ideje fennálló, krónikus fertőzések sikeres kezelését követően a körmök esetenként deformáltak maradnak.
Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél		200 mg-400 mg	A kezelést a neutropenia várt fellépésének időpontja előtt napokkal meg kell kezdeni és a neutrophil szám $1000/\text{mm}^3$ fölé emelkedését követő neutropeniából történő felépülést követően 7 napon át kell folytatni.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az adagolást a vesefunkcióhoz kell igazítani (lásd *Vesekárosodás*).

Vesekárosodás

Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges. Azoknál a károsodott vesefunkciójú betegeknél (beleértve a gyermekpopulációt is), akik a flukonazolt folyamatosan (többszöri dózisban) kapják, a kezdő telítő dózis 50 mg-400 mg, figyelembe véve az adott indikációban javasolt napi dózist. A kezdő, telítő dózist követően a napi dózist (indikációtól függően) a következő táblázat alapján kell meghatározni:

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A javasolt dózis %-a
> 50	100%
≤ 50 (nem dializált betegek)	50%
Rendszeresen dializált betegek	100% minden dialízis után

A rendszeresen dializált betegeknek a javasolt adag 100%-át meg kell kapniuk minden dialízis után. Azokon a napokon, amikor nem történik dialízis, a betegeknek a kreatinin-clearance alapján csökkentett dózist kell megkapniuk.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a flukonazolt májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekpopuláció

Gyermekpopulációban a napi 400 mg maximális dózist nem szabad túllépni.

Ahogy a felnőttek hasonló fertőzéseiben, a kezelés időtartama a klinikai és mikológiai válaszon alapul. A Diflucan-t napi egyszeri dózisban kell alkalmazni.

A károsodott vesefunkciójú gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó adagolást lásd a „Vesekárosodás” fejezetben. A flukonazol farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (a terminusra született újszülött csecsemőkre vonatkozó részt, akiknél elsősorban a vese fejletlensége gyakori, lásd lejjebb).

Csecsemők, kisgyermek és gyermekek (28 napostól 11 éves korig):

Javallat	Adagolás	Javaslatok
- Nyálkahártya candidiasis	Kezdő dózis: 6 mg/ttkg Ezt követő dózis: napi 3 mg/ttkg	Az egyensúlyi állapot mielőbbi elérése érdekében az első napon telítő dózis alkalmazható
- Invazív candidiasis - Cryptococcus meningitis	Dózis: napi 6-12 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Cryptococcus meningitis relapsusok megelőzésére fenntartó kezelésként olyan gyermekeknél, akiknél magas a kiújulás kockázata	Dózis: napi 6 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően

- Candida fertőzések profilaxisa immunszuprimált betegeknél	Dózis: napi 3-12 mg/ttkg	A kialakult neutropenia mértékétől és időtartamától függően (lásd a felnőtt adagolást)
---	--------------------------	--

Serdülők (12-től 17 éves korig)

A testtömegetől és a pubertalis fejlődéstől függően, a felíró orvosnak kell meghatároznia, hogy mely adagolás (felnőtt vagy gyermek) a legmegfelelőbb. Klinikai adatok azt mutatják, hogy a flukonazol clearance-e gyermekeknél magasabb a felnőtteknél megfigyeltnél. Felnőtteknél 100, 200 és 400 mg dózisokkal elérhető hasonló szisztémás expozíció eléréséhez gyermekeknél 3, 6 és 12 mg/ttkg dózisok szükségesek.

Genitális candidiasis indikációban a biztonságosságát és hatásosságát gyermekpopulációban nem igazolták. Az egyéb gyermekgyógyászati javallatokra vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok a 4.8 pontban találhatóak. Ha a genitális candidiasis kezelése serdülőknél (12-től 17 éves korig) szükséges, az adagolás ugyanaz kell legyen, mint felnőtteknél.

Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 27 napos korig)

Az újszülöttek lassan választják ki a flukonazolt. A terminusra született újszülött csecsemőknél alkalmazott adagolást alátámasztó farmakokinetikai adatok száma kevés (lásd 5.2 pont).

Korcsoport	Adagolás	Javaslatok
Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 14 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 72 óránként kell adagolni	A 72 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni
Terminusra született újszülött csecsemők (15-től 27 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 48 óránként kell adagolni	a 48 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os dózist nem szabad túllépni

Az alkalmazás módja

A Diflucan a beteg klinikai állapotától függően per os vagy intravénás infúzióban adható. Intravénás kezeléssel per os kezelésre – vagy fordítva – való áttérés esetén a napi dózist nem szükséges megváltoztatni.

A Diflucan étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A por belsőleges szuszpenzióhoz történő feloldására vonatkozó útmutatást lásd a 6.6 pontban. Feloldás után az elkészített szuszpenzió fehér vagy törtfehér színű, narancs ízű szuszpenziót eredményez.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb a rokon azol-származékokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

Egy többszöri dózisú gyógyszerkölesönhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják. Egyéb, ismert QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimoizid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tinea capitis

A flukonazolt vizsgálták gyermekeknél *tinea capitis* kezelésére. Nem bizonyult jobbnak („superior”), mint a grizeofulvin, és az összesített sikerarány 20%-nál kevesebb volt. Ezért a Diflucan-t nem szabad *tinea capitis* kezelésére alkalmazni.

Cryptococcosis

Az egyéb lokalizációjú cryptococcosisok (pl. pulmonalis és cután cryptococcosis) kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlást lehessen adni.

Mély endémiás mycosisok

Az endémiás mycosisok egyéb formáinak, például a *paracoccidioidomycosis*, a *lymphocutan sporotrichosis* és a *histoplasmosis* kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó specifikus ajánlást lehessen adni.

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél megfelelő körütekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hepatobiliaris rendszer

Májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni.

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazollal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával egyértelmű összefüggést nem figyeltek meg. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azok a betegek, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabb monitorozást igényelnek súlyosabb májkárosodás kialakulásának tekintetében.

A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azolok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogrammon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsade de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn. Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismerten QT szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknek ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkiütés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kiütés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. *Bullosus* elváltozások vagy *erythema multiforme* kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anafilaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol erős CYP2C9- és közepesen erős CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Segédanyagok

A Diflucan por belsőleges szuszpenzióhoz szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: cardialis eseményekről, beleértve a *torsade de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknek, akiknél ciszapridot és flukonazolt egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollos vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknek a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dózisával végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dózisával végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid

plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsade de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4 gátló hatás következtében megemelheti a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicint kapó betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a per os flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljesítményt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim erős gátlószere, és közepes mértékben gátolja a CYP3A4-t. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/kg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4 gátlás által. Az alfentanil dózisának módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: a flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisát módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszuprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus fumigatus* okozta szisztémás fertőzésekben. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazolt és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinális vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazollal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin típusú antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél flukonazollal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. A warfarin dózisának módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű per os bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű per os alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazollal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazollal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisának csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepin szint 30%-os emelkedését figyelték meg. Fennáll a karbamazepin toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzés javasolt.

Celecoxib: Flukonazollal (napi 200 mg) és celecoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celecoxib C_{max} -értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazollal történő kombináció esetén a celecoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazollal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben fentanil-flukonazol interakció (okozta) halálos kimenetelű fentanil intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisának módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazolt a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például fluvasztatinnal alkalmazzák egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: a flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazollal és ciklosporinnal (2,7 mg/kg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az

1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisának csökkentésével alkalmazható.

Everolimusz: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumkoncentrációit.

Szirolimusz: A flukonazol megemeli a szirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a szirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a szirolimusz dózisának módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimusz: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumkoncentrációját. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimusz-szint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisát a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisának módosítására lehet szükség.

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofen flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofen önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofen $C_{\max}$ -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racem-ibuprofen (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racem-ibuprofen önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiailag aktív izomer [S(+)-ibuprofen] $C_{\max}$ -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxikám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a $C_{\min}$ 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérum fenitoinkoncentrációját ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizzonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4 aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszútávú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumkoncentrációját, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitisről számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a $C_{\max}$ -értékét kb. 55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfanilureák: egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfanilurea származékok (pl. klórpropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérum felezési idejét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfanilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemelheti a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9 és CYP3A4-inhibitor): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanyánál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC_t-nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazolt sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazollal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazollal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a levonorgesztrel AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisainak ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az első trimeszterben flukonazol egyszeri vagy ismételten alkalmazott standard dózisaival (<200 mg/nap) kezelt több száz terhes nőtől származó adatok nem mutattak magzati nemkívánatos hatásokat. Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózisú (400-800 mg/nap) flukonazollal, többszörös congenitalis fejlődési

rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszpláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Standard dózisu és rövidtávú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációnál alacsonyabb szintet ér el. A flukonazol 200 mg-os vagy alacsonyabb standard dózisának egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazás vagy nagy dózisu flukonazol követően a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban ($>1/10$) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, az emelkedett alkalikus-foszfataz-szint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az érzékelés megváltozása	Tremor
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			<i>Torsade de pointes</i> (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta kiütés (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson-szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosis (lásd 4.4 pont), exfoliativ dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz	

Gyermekepopuláció

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága (a genitális candidiasis javallat kivételével) a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

4.9 Túladagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túladagolásról szóló beszámolók, és egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túladagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC klasszifikáció

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, triazole-származékok, ATC kód: J02AC01.

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanizmusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*t, *C. parapsilosis*t, *C. tropicalis*t) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

PK/PD összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az orális candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmus

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejlesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciesekre vonatkozó határértékeit (EUCAST Flukonazol rational document (2007.) 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek, és specieshez kapcsolódó határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciesekre vonatkoznak. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Specieshez kapcsolódó határértékek (É</R>)					Speciestől független határértékek ^A É</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Érzékeny, R = Rezisztens

A = A speciestől független határértékeket főleg a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

-- = Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a species nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE = Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses species a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri

adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos eloszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazol-szintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérum-koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózist csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimok szelektív inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik inhibitora.

Kiválasztás

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisú alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazolt a hemodialízis és kisebb mértékben a peritoneális dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett 'compassionate use' vizsgálatból.

Amikor 2 – 8 mg/ttkg flukonazolt adtak 9 hónapos - 15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 µg•h/ml-nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/kg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos - 11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazollal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9 – 36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75 – 1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44 – 185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30 – 130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27 – 68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt (173 – 385 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), amely a 7. npra átlagosan 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel nőtt (292 – 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között), míg a 13. npra átlagosan 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel csökkent (167 – 566 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070 – 1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. npra 1328 ml/ttkg-ra (1040 – 1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezeken túlmenően, az időkreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0 – 24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült renális clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás:

A flukonazol napi 2,5, 5,0 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Reprodukciós toxicitás:

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban per os vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőstény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szájpadasadék és a kóros craniofaciális csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nősténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazollal kezelt nők esetében nem figyeltek meg (lásd még 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
titán-dioxid (E171)
xantán gumi
nátrium-citrát
vízmentes citromsav
nátrium-benzoát
természetes narancs aroma (narancsolajat és maltodextrint tartalmaz)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A por belsőleges szuszpenzióhoz felhasználhatósági időtartama 24 hónap.
Az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap.
Elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.4 Különleges tárolási előírások

10 mg/ml és 40 mg/ml (60 ml-es tartály) por belsőleges szuszpenzióhoz: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10 mg/ml (175 ml-es tartály) por belsőleges szuszpenzióhoz: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

Az elkészített gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A 60 ml-es vagy a 175 ml-es nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály, mely műanyag, gyermekbiztos kupakkal vagy csavaros alumínium kupakkal van lezárva, és elkészítés után fehér vagy törtfehér narancs ízű szuszpenziót eredményező, fehér vagy törtfehér port tartalmaz belsőleges szuszpenzióhoz.

Diflucan és kapcsolódó nevek 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

A 60 ml-es tartály 24,4 g port tartalmaz belsőleges szuszpenzióhoz. Elkészítés után a szuszpenzió térfogata 40 ml, mely 35 ml felhasználható térfogatot eredményez.

A 175 ml-es tartály 67,1 g port tartalmaz belsőleges szuszpenzióhoz. Elkészítés után a szuszpenzió térfogata 110 ml, mely 100 ml felhasználható térfogatot eredményez.

Diflucan és kapcsolódó nevek 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

A 60 ml-es tartály 24,4 g port tartalmaz belsőleges szuszpenzióhoz. Elkészítés után a szuszpenzió térfogata 40 ml, mely 35 ml felhasználható térfogatot eredményez.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A 60 ml-es tartály csomagolása egy 5 ml-es mérőkanalat és/vagy egy tartályba nyomható adapterrel együtt egy 5 ml-es beosztásokkal ellátott fecskendőt tartalmazhat.

A 175 ml-es tartályhoz mérőpohár van mellékelve.

6.6 A megsemmítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítési útmutató:

Elkészítés után a feloldott szuszpenzió fehér vagy törtfehér, narancs ízű szuszpenziót eredményez.

60 ml-es tartály:

1. Ütögesse meg a tartályt, hogy fellazítsa a port.
2. Adjon hozzá kis mennyiségű vizet, és erőteljesen rázza fel. Töltse fel vízzel a tartályon megjelölt szintjelzésig (mely 24 ml víz hozzáadásának felel meg).
3. Jól rázza fel 1-2 percen keresztül, hogy homogén szuszpenziót kapjon.
4. A tartály címkéjére írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratának a dátumát (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap).

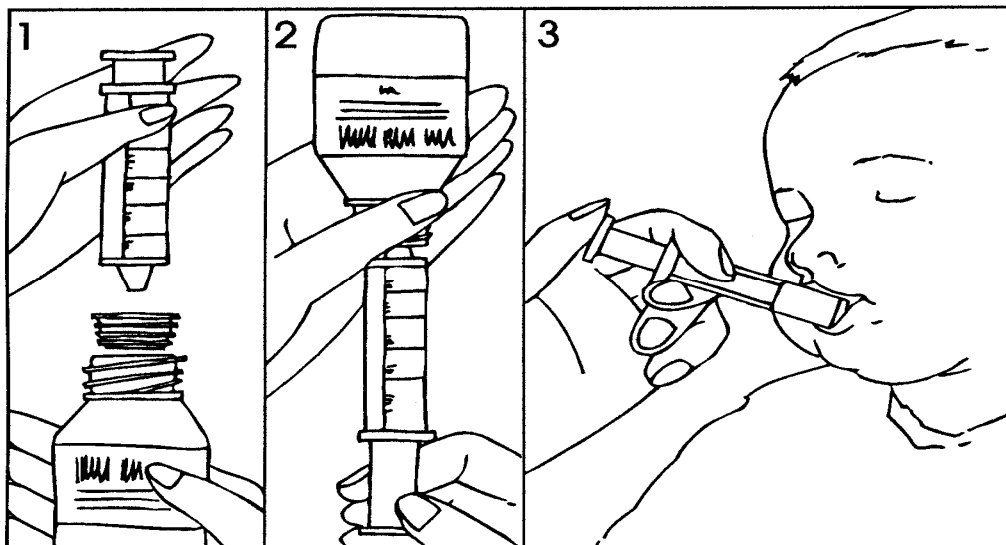
175 ml-es tartály: (csak akkor kell feltüntetni, ha az Ön országában forgalmazásra kerül)

1. Ütögesse meg a tartályt, hogy fellazítsa a port.
2. Mérjen ki 66 ml vizet és töltse a tartályba.
3. Jól rázza fel 1-2 percen keresztül, hogy homogén szuszpenziót kapjon.
4. A tartály címkéjére írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratának a dátumát (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap).

Felhasználási útmutató:

A lezárt tartályba töltött elkészített szuszpenziót minden használat előtt rázza fel!

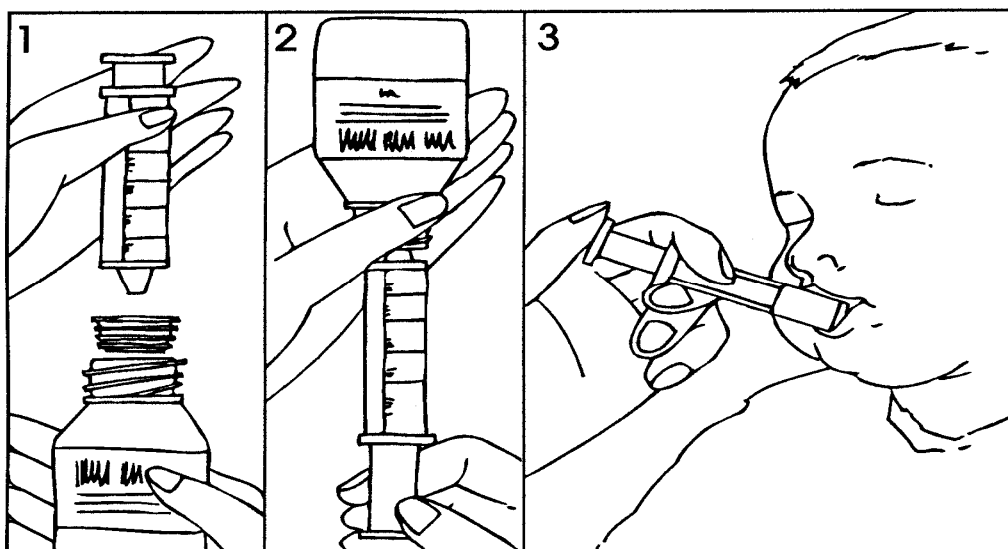
tni, ha



ió

1

aradjon
dezze a



Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 28 nappal ki kell dobni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerrel részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található. [A tagállam tölti ki].

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 2 mg/ml oldatos infúzió

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 ml oldatos infúzió 50 mg flukonazolt tartalmaz.
50 ml oldatos infúzió 100 mg flukonazolt tartalmaz.
100 ml oldatos infúzió 200 mg flukonazolt tartalmaz.
200 ml oldatos infúzió 400 mg flukonazolt tartalmaz.

2 mg flukonazol milliliterenként.

Segédanyagok: 9 mg nátrium-klorid milliliterenként (0,154 mmol nátriumnak felel meg)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallt (lásd 5.1 pont).

A Diflucan felnőtteknél az alábbi kezelésekben javallt:

- Cryptococcus meningitis (lásd 4.4 pont).
- Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).
- Invazív candidiasis.
- Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis, oesophagealis candidiasist candiduriát és krónikus mucocutan candidiasist.
- Krónikus szájüregi atrophias candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), ha a szájhigiénia vagy a helyi kezelés nem elegendő.

A Diflucan javallt felnőtteknél az alábbiakban felsorolt kórképekben profilaxisra:

- Cryptococcus meningitis olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.
- Olyan AIDS-es betegeknél, akiknél az oropharyngealis vagy oesophagealis candidiasis relapszusának kockázata magas.
- Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél (például malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiát kapó betegek vagy haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegek) (lásd 5.1 pont).

A Diflucan 0-tól 17 éves korú terminusra született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermekeknél, gyermekeknél és serdülőknél javallt:

A Diflucan-t immunszuprimált betegeknél a nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis, oesophagealis), invazív candidiasis és cryptococcus meningitis kezelésére, valamint a candida fertőzések profilaxisára alkalmazzák. A Diflucan fenntartó kezelésként alkalmazható a cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére olyan gyermekeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas (lásd 4.4 pont).

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de az eredmények birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózist a gombafertőzés természetét és súlyosságát figyelembe véve kell megállapítani. A többszöri adagolást igénylő fertőzések kezelését addig kell folytatni, amíg a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi vizsgálatok az aktív gombafertőzés megszűnését nem jelzik. A kezelés idő előtti abbahagyása az aktív fertőzés recidívájához vezethet.

Felnőttek

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Cryptococcosis	- Cryptococcus meningitis kezelése.	Telítő dózis: 400 mg az első napon. Következő dózis: napi 200 mg-400 mg	Általában legalább 6-8 hét. Életveszélyes fertőzésekben a napi dózis 800 mg-ra emelhető.
	- Cryptococcus meningitis relapszusának megelőzésére fenntartó terápiában olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.	Napi 200 mg	Napi 200 mg-os dózis korlátlan ideig
Coccidiomycosis		200 mg-400 mg	11 hónaptól 24 hónapig vagy ennél hosszabb ideig, a beteg állapotától függően. Bizonyos fertőzésekben, különösen meningealis megbetegedésekben napi 800 mg adása megfontolható.
Invazív candidiasis		Telítő dózis: 800 mg az első napon. Következő dózis: napi 400 mg	Candidaemiában a kezelés javasolt időtartama általában az első negatív hemokultúra eredmény és candidaemia jeleinek és tüneteinek az elmúlását követően még 2 hétig tart.

Nyálkahártya candidiasis kezelése	- Oropharyngealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	7-21 nap (az Oropharyngealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Oesophagealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: Napi 100 mg-200 mg	14-30 nap (az Oesophagealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	Candiduria	Napi 200 mg-400 mg	7-21 nap. A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Krónikus atrophias candidiasis	Napi 50 mg	14 nap.
	- Krónikus mucocutan candidiasis	napi 50 mg-100 mg	Legfeljebb 28 nap. A fertőzés súlyosságától vagy a meglévő immunszuppressziótól és a fertőzéstől függően hosszabb ideig.
Nyálkahártya candidiasis relapszusának megelőzése olyan HIV fertőzött betegeknél, akiknél magas a relapszus kockázata	- Oropharyngealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor.	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
	- Oesophagealis candidiasis	Napi 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél		200 mg-400 mg	A kezelést a neutropenia várt fellépésének időpontja előtt napokkal meg kell kezdeni és a neutrophil szám $1000/\text{mm}^3$ fölé emelkedését követő neutropeniából történő felépülést követően 7 napon át kell folytatni.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az adagolást a vesefunkcióhoz kell igazítani (lásd *Vesekárosodás*).

Vesekárosodás

Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges. Azoknál a károsodott vesefunkciójú betegeknél (beleértve a gyermekpopulációt is), akik a flukonazolt folyamatosan (többszöri dózisban) kapják, a kezdő telítő dózis 50 mg-400 mg, figyelembe véve az adott indikációban javasolt napi dózist.

A kezdő, dózist követően a napi dózist (indikációtól függően) a következő táblázat alapján kell meghatározni:

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A javasolt dózis %-a
> 50	100%
≤ 50 (nem dializált betegek)	50%
Rendszeresen dializált betegek	100% minden dialízis után

A rendszeresen dializált betegeknek a javasolt adag 100%-át meg kell kapniuk minden dialízis után. Azokon a napokon, amikor nem történik dialízis, a betegeknek a kreatinin-clearance alapján csökkentett dózist kell megkapniuk.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a flukonazol májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekepopuláció

Gyermekepopulációban a napi 400 mg maximális dózist nem szabad túllépni.

Ahogy felnőttek hasonló fertőzéseiben, a kezelés időtartama a klinikai és mikológiai válaszon alapul. A Diflucan-t napi egyszeri dózisban kell alkalmazni.

A károsodott vesefunkciójú gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó adagolást lásd a „Vesekárosodás” fejezetben. A flukonazol farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (a terminusra született újszülött csecsemőkre vonatkozó részt, akiknél elsősorban a vese fejletlensége gyakori, lásd lejjebb).

Csecsemők, kisgyermekek és gyermekek (28 napostól 11 éves korig):

Javallat	Adagolás	Javaslatok
- Nyálkahártya candidiasis	Kezdő dózis: 6 mg/ttkg Ezt követő dózis: napi 3 mg/ttkg	Az egyensúlyi állapot mielőbbi elérése érdekében az első napon telítő dózis alkalmazható
- Invazív candidiasis - Cryptococcus meningitis	Dózis: napi 6-12 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére fenntartó kezelésként olyan gyermekeknél, akiknél magas a kiújulás kockázata	Dózis: napi 6 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Candida fertőzések profilaxisa immunszuprimált betegeknél	Dózis: napi 3-12 mg/ttkg	A kialakult neutropenia mértékétől és időtartamától függően (lásd a felnőtt adagolást)

Serdülők (12-től 17 éves korig)

A testtömegetől és a pubertalis fejlődéstől függően, a felíró orvosnak kell meghatároznia, hogy mely adagolás (felőtt vagy gyermek) a legmegfelelőbb. Klinikai adatok azt mutatják, hogy a flukonazol clearance-e gyermekeknél magasabb a felnőtteknél megfigyelténél. Felnőtteknél 100, 200 és 400 mg dózisokkal elérhető hasonló szisztémás expozíció eléréséhez gyermekeknél 3, 6 és 12 mg/ttkg dózisok szükségesek.

Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 27 napos korig)

Az újszülöttek lassan választják ki a flukonazolt. A terminusra született újszülött csecsemőknél alkalmazott adagolást alátámasztó farmakokinetikai adatok száma kevés (lásd 5.2 pont).

Korcsoport	Adagolás	Javaslatok
Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 14 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermekeknek és gyermekeknek javasolttal azonos mg/ttkg dózist 72 óránként kell adagolni	A 72 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni
Terminusra született újszülött csecsemők (15-től 27 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermekeknek és gyermekeknek javasolttal azonos mg/ttkg dózist 48 óránként kell adagolni	a 48 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os dózist nem szabad túllépni

Az alkalmazás módja

A Diflucan a beteg klinikai állapotától függően per os vagy intravénás infúzióban adható. Intravénás kezelésről per os kezelésre – vagy fordítva – való áttérés esetén a napi dózist nem szükséges megváltoztatni.

Az intravénás infúzió beadásának a sebessége a 10 ml/perc-et nem haladhatja meg. A Diflucan 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatban van formulálva, 200 mg-onként (100 ml-es flakon) 15 mmol Na⁺ és Cl⁻ iont tartalmaz. Mivel a Diflucan nátrium-klorid oldatban oldva érhető el, azoknál a betegeknél, akiknél a nátrium vagy a folyadékbevitel korlátozása szükséges, a folyadékbevitel sebességénél ezt figyelembe kell venni.

A készítmény kezelésével kapcsolatos információkért lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb a rokon azol-származékokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).

Egy többszöri dózisu gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják. Egyéb, ismerten QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimoizid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tinea capitis

A flukonazolt vizsgálták gyermekeknél *tinea capitis* kezelésére. Nem bizonyult jobbnak („superior”), mint a grizeofulvin, és az összesített sikerarány 20%-nál kevesebb volt. Ezért a Diflucan-t nem szabad *tinea capitis* kezelésére alkalmazni.

Cryptococcosis

Az egyéb lokalizációjú cryptococcosisok (pl. pulmonalis és cután cryptococcosis) kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlást lehessen adni.

Mély endémiás mycosisok

Az endémiás mycosisok egyéb formáinak, például a *paracoccidioidomycosis*, a *lymphocutan sporotrichosis* és a *histoplasmosis* kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó specifikus ajánlást lehessen adni.

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél megfelelő körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Hepatobiliaris rendszer

Májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni.

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazollal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával egyértelmű összefüggést nem figyeltek meg. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azok a betegek, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabb monitorozást igényelnek súlyosabb májkárosodás kialakulásának tekintetében.

A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogrammon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsade de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn. Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismerten QT szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknél ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkiütés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kiütés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. *Bullosus* elváltozások vagy *erythema multiforme* kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anaphylaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol erős CYP2C9- és közepesen erős CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Segédanyagok

A készítmény 0,154 mmol per milliliter nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: cardialis eseményekről, beleértve a *torsade de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknél, akiknél ciszapridot és flukonazolt egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollos vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknél a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dóziséval végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dóziséval végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsade de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsade de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4 gátló hatás következtében megemelheti a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsade de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicint kapó betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a per os flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljes test irradiációt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim erős gátlószere, és közepes mértékben gátolja a CYP3A4-t. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/kg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4 gátlás által. Az alfentanil dózisának módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: a flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisát módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszuprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus fumigatus* okozta szisztémás fertőzéseknél. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazolt és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinális vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazzal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin típusú antikoaguláns terápiában

részesülő betegeknél flukonazzal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. A warfarin dózisának módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű per os bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű per os alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazzal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazzal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisának csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepin szint 30%-os emelkedését figyeltek meg. Fennáll a karbamazepin toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzés javasolt.

Celecoxib: Flukonazzal (napi 200 mg) és celecoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celecoxib C_{max} -értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazzal történő kombináció esetén a celecoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazzal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben fentanil-flukonazol interakció (okozta) halálos kimenetelű fentanil intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisának módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazol a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz gátlókkal, például fluvasztatinnal alkalmazza egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, szilrolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: a flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazzal és ciklosporinnal (2,7 mg/kg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az 1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisának csökkentésével alkalmazható.

Everolimusz: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumban a koncentrációit.

Szirolimusz: A flukonazol megemeli a szirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a szirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a szirolimusz dózisának módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimusz: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumkoncentrációját. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimusz-szint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisát a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisának módosítására lehet szükség.

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofen flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofen önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofen C_{max} -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racem-ibuprofen (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racem-ibuprofen önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiai aktív izomer [S(+)-ibuprofen] C_{max} -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxicám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisának módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a C_{min} 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérum fenitoinkoncentrációját ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizzonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4 aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszútávú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumkoncentrációját, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitistről számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a C_{max} -értékét kb. 55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfanilureák: egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfanilurea származékok (pl. klórpropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérum felezési idejét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfanilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagy dózisu teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemelheti a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9 és CYP3A4-inhibitor): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanynál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC_t-nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazolt sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazollal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazollal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a levonorgesztrel AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisainak ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az első trimeszterben flukonazol egyszeri vagy ismételten alkalmazott standard dózisaival (<200 mg/nap) kezelt több száz terhes nőtől származó adatok nem mutattak magzati nemkívánatos hatásokat. Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózisu (400-800 mg/nap) flukonazollal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszpláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Standard dóziszú és rövidtávú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációnál alacsonyabb szintet ér el. A flukonazol 200 mg-os vagy alacsonyabb standard dózisének egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazás vagy nagy dóziszú flukonazol követően a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban (>1/10) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, az emelkedett alkalikus-foszfataz-szint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az érzékelés megváltozása	Tremor
A fül és az		Vertigo	

egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			<i>Torsade de pointes</i> (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta kiütés (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson-szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosis (lásd 4.4 pont), exfoliativ dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz	

Gyermekepopuláció

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

4.9 Túladagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túladagolásról szóló beszámolók, és egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túladagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC klasszifikáció

Farmakoterápiás csoport: Systemás gombaellenes szerek, triazole-származékok, ATC kód: J02AC01.

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanizmusa a gomba citokróm P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektívebb a gomba citokróm P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróm P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*t, *C. parapsilosis*t, *C. tropicalis*t) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

PK/PD összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az orális candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmus

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejlesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciesekre vonatkozó határértékeit (EUCAST Flukonazol rational document (2007.) 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek, és specieshez kapcsolódó határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciesekre vonatkoznak. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Specieshez kapcsolódó határértékek (É</R>)					Speciestől független határértékek ^A É</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Érzékeny, R = Rezisztens

A = A speciestől független határértékeket főleg a PF/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciesek MIC eloszlásától függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

-- = Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a species nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE = Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses species a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos eloszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazol-szintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérum-koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti

szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózist csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimok szelektív inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik inhibitora.

Kiválasztás

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisú alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazolt a hemodialízis és kisebb mértékben a peritoneális dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett 'compassionate use' vizsgálatból.

Amikor 2 – 8 mg/ttkg flukonazolt adtak 9 hónapos - 15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 µg•h/ml-nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/kg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos - 11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazollal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9 – 36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75 – 1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44 – 185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30 – 130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27 – 68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 µg•h/ml volt (173 – 385 µg•h/ml között), amely a 7. npra átlagosan 490 µg•h/ml-rel nőtt (292 – 734 µg•h/ml között), míg a 13. npra átlagosan 360 µg•h/ml-rel csökkent (167 – 566 µg•h/ml között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070 – 1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. npra 1328 ml/ttkg-ra (1040 – 1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 µg/ml volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ µg•h/ml, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezeken túlmenően, az időkreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0 – 24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült renális clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás:

A flukonazol napi 2,5, 5,0 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Reprodukciós toxicitás:

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban per os vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőstény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szápadhasadék és a kóros craniofaciális csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nősténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazzal kezelt nők esetében nem figyelték meg (lásd még 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg: 5 év.

Rugalmas PVC zsák: 18 hónap.

Ez a gyógyszer egyszeri alkalmazásra való. Felbontás után a fel nem használt infúziót ki kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Injekciós üveg: Nem fagyasztható!

Rugalmas PVC zsák: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

Az oldatot mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó a felelős a beadásra kész állapotban történő tárolás időtartamáért és annak körülményeiért, ami 2°C - 8°C-on normál körülmények között nem hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a feloldás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval és alumínium kupak lezárt átlátszó, I-es típusú infúziós üveg.

Rugalmas PVC zsák:

Kiszerelési egységek: 30, 50, 100 vagy 250 ml-es injekciós üveg.

1, 5, 10 vagy 20 db rugalmas PVC zsák (100 vagy 200 ml-es).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A flukonazol intravénás infúzió a következő infúziós oldatokkal kompatibilis:

- a) 5%-os és 20%-os dextróz
- b) Ringer-oldat
- c) Hartmann-oldat
- d) Dextrózban oldott kálium-klorid
- e) 4,2%-os és 5%-os nátrium-bikarbonát
- f) 3,5%-os aminosz
- g) 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%)
- h) Dialaflex (interperitonealis dializáló oldat 6,36%)

A flukonazol egy már meglévő szereléken keresztül, a fent felsorolt infúziós oldatok egyikével együtt adható. Bár kifejezett inkompatibilitást nem észleltek, keverése egyéb gyógyszerekkel az infúzió előtt nem ajánlott.

Az oldatos infúzió csak egyszer használható fel.

A feloldást aseptikus körülmények között kell végezni. Beadás előtt az oldatot ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e látható részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Az oldat csak akkor alkalmazható, ha az tiszta és részecskéktől mentes.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található. [A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (kapszula)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg flukonazol kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidráttal tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (kapszula)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (kapszula)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 50 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 100 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 200 mg kemény kapszula
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg flukonazol kemény kapszulánként.
100 mg flukonazol kemény kapszulánként.
150 mg flukonazol kemény kapszulánként.
200 mg flukonazol kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidráttal tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db, 2 db, 3 db, 4 db, 6 db, 7 db, 10 db, 12 db, 14 db, 20 db, 28 db, 30 db, 42 db, 50 db, 60 db, 100 db vagy 500 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 50 mg

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 100 mg

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 200 mg

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (kapszula)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 50 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 100 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 200 mg kemény kapszula

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 mg/ml belsőleges oldat)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 5 mg/ml belsőleges oldat
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 5 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt és glicerint is tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat
1 tartály – 150 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Felbontás után a Diflucan legfeljebb 30 napig használható fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 5 mg/ml

[A tagállam tölti ki]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE (5 mg/ml belsőleges oldat)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 5 mg/ml belsőleges oldat
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 5 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt és glicerint is tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat
1 tartály – 150 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Felbontás után a Diflucan legfeljebb 30 napig használható fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz – 60 ml-es és 175 ml-es tartály)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az elkészített szuszpenzió 10 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

1 tartály – elkészítést követően 35 ml szuszpenzió

1 tartály – elkészítést követően 100 ml szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 28 nappal ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por belsőleges szuszpenzióhoz (60 ml-es tartály): Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Por belsőleges szuszpenzióhoz (175 ml-es tartály): Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

Elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg/ml

[A tagállam tölti ki]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE (10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz – 60 ml-es és 175 ml-es tartály)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az elkészített szuszpenzió 10 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

1 tartály – elkészítést követően 35 ml szuszpenzió

1 tartály – elkészítést követően 100 ml szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 28 nappal ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por belsőleges szuszpenzióhoz (60 ml-es tartály): Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Por belsőleges szuszpenzióhoz (175 ml-es tartály): Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

Elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz – 60 ml-es tartály)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az elkészített szuszpenzió 40 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

1 tartály – elkészítést követően 35 ml szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 28 nappal ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por belsőleges szuszpenzióhoz: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

Elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg/ml
[A tagállam tölti ki]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE (40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz – 60 ml-es tartály)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az elkészített szuszpenzió 40 mg flukonazol tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

1 tartály – elkészítést követően 35 ml szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 28 nappal ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por belsőleges szuszpenzióhoz: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

Elkészített szuszpenzió: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (iv. 30, 50, 100 vagy 250 ml injekciós üveg; 100 és 200 ml PVC zsák)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 2 mg/ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg flukonazolt tartalmaz milliliterenként.

25 ml oldatos infúzió 50 mg flukonazolt tartalmaz.
50 ml oldatos infúzió 100 mg flukonazolt tartalmaz.
100 ml oldatos infúzió 200 mg flukonazolt tartalmaz.
200 ml oldatos infúzió 400 mg flukonazolt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 üveg – 25 ml oldat
1 üveg – 50 ml oldat
1 üveg – 100 ml oldat
1 üveg – 200 ml oldat
5, 10, 20 db PVC zsák – 100 ml oldat
5, 10, 20 db PVC zsák – 200 ml oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

(Injekciós üveg) Nem fagyasztható!

(PVC zsák) Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (iv. 50, 100 vagy 250 ml injekciós üveg; 100 és 200 ml PVC zsák)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 2 mg/ml oldatos infúzió

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Milliliterenként 2 mg flukonazolt tartalmaz.

50 ml oldatos infúzió 100 mg flukonazolt tartalmaz.

100 ml oldatos infúzió 200 mg flukonazolt tartalmaz.

200 ml oldatos infúzió 400 mg flukonazolt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 üveg – 50 ml oldat

1 üveg – 100 ml oldat

1 üveg – 200 ml oldat

1 PVC zsák – 100 ml oldat

1 PVC zsák – 200 ml oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

(Injekciós üveg) Nem fagyasztható!

(PVC zsák) Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (iv. 30 ml injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 2 mg/ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 ml oldat

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diflucan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diflucan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diflucan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diflucan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIFLUCAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diflucan a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatóanyaga a flukonazol.

A Diflucan-t gombák által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A gombafertőzések leggyakoribb okozója a Candida (kandida) nevű élesztőgomba.

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a nemi szervek Candida fertőzésének, a hüvely vagy a hímvessző fertőzésének a kezelésére rendelhette Önnek.

2. TUDNIVALÓK A DIFLUCAN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Diflucan-t, ha

- allergiás (túlérzékeny) a flukonazolra, egyéb, a gombafertőzések kezelésére szedett gyógyszerekre vagy a Diflucan egyéb összetevőjére. A tünetek közé tartozhatnak a viszketés, a bőr kivörösödése vagy a nehézlégzés.
- asztemizolt, terfenadint szed (antihisztamin gyógyszerek allergiára).
- ciszapridot szed (gyomorsav-csökkentő gyógyszer).
- pimozidot szed (pszichiátriai betegségek kezelésére).
- kinidint szed (szívritmuszavarok kezelésére).
- eritromicint szed (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum).

A Diflucan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mondja el kezelőorvosának, ha

- máj- vagy veseproblémái vannak.
- szívbetegségben szenved, beleértve a szívritmuszavarokat is.
- vérében a kálium, kalcium vagy magnézium szintje kóros.
- súlyos bőrreakciói alakulnak ki (viszketés, a bőr kivörösödése vagy nehézlégzés).

Gyermekek

Bár ez a gyógyszer felnőtteknél javallt, alkalmazható serdülőknél (12-től 17 éves korig), ha a kezelés elengedhetetlenül szükséges és egyéb, megfelelő gyógyszer nem áll rendelkezésre. A gyógyszert a felnőtteknek javasolt adagolást követve kell szedni.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha asztemizolt, terfenadint (allergiák kezelésére való antihisztaminok) vagy ciszapridot (gyomorpanaszok kezelésére) vagy pimozidot (mentális betegség kezelésére alkalmazzák) vagy kinidint (szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák) vagy eritromicint (fertőzések kezelésére való antibiotikum) szed, mivel ezeket nem szabad a Diflucan-nal együtt szedni (lásd a „Ne szedje a Diflucan-t, ha” részt).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Diflucan-nal. Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- rifampicin vagy rifabutin (antibiotikumok fertőzések kezelésére),
- alfentanil, fentanil (kábító-fájdalomcsillapítók),
- amitriptilin, nortriptilin (antidepresszánsként alkalmazzák),
- amfotericin B, vorikonazol (gombaelleni gyógyszer),
- gyógyszerek, melyek hígítják a vért, és megelőzik a vérrögök kialakulását (warfarin vagy hasonló gyógyszerek),
- benzodiazepinek (midazolám, triazolám vagy hasonló gyógyszerek), melyeket altatóként vagy szorongásban alkalmaznak,
- karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- nifedipin, izradipin, amlodipin, felodipin és lozartán (magas vérnyomás – hipertenzió kezelésére),
- ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz vagy takrolimusz (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére),
- ciklofoszfamid, vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin vagy hasonló gyógyszerek) rákos daganat kezelésére alkalmazzák,
- halofantrin (malária kezelésére alkalmazzák),
- sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin vagy hasonló gyógyszerek) magas koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- metadon (fájdalomcsillapító),
- celecoxib, flurbiprofen, naproxén, ibuprofen, lornoxikám, meloxicám, diklofenák (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek),
- szájon át szedhető fogamzásgátlók,
- prednizon (szteroid),
- AZT néven is ismert zidovudin, szakvinavir (HIV-fertőzött betegeknél alkalmazzák),
- cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a klórpropamid, glibenklamid, glipizid vagy tolbutamid,
- teofillin (asztma kezelésére),
- A-vitamin (étrend kiegészítő).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Diflucan egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Gyógyszerét étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, teherbe kíván esni vagy szoptat. A terhesség vagy szoptatás ideje alatt ne szedje a Diflucan-t, hacsak kezelőorvosa ezt nem mondta Önnek.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy görcsroham jelentkezhet.

Fontos információk a Diflucan egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer kis mennyiségben laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DIFLUCAN-T?

Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le.

Felnőttek

150 mg egyszeri adag.

Az orvosok néha ezektől eltérő adagokat írnak fel. Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Idősek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni.

Milyen hamar kezdődik a kezelés hatása?

Hüvelyi gombafertőzés

Állapotának néhány napon belül javulnia kell – néhány nőbeteg egy napon belül javulást észlelt. Ha állapota néhány nap után sem javul, vissza kell mennie kezelőorvosához.

A hímvessző gombafertőzése

Állapotának néhány napon belül javulnia kell, de ez egy hetet is igénybe vehet. Ha állapota egy hét után sem javul, vissza kell mennie kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Diflucan-t vett be

Túl sok kapszula egyidejű bevétele rossz közérzetet okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Nem létező dolgok hallása, látása, érzése és

gondolata (hallucináció és paranoid viselkedés) egy lehetséges túlادagolás tünete közé tartoznak. Tüneti kezelés (támogató kezelés és szükség esetén gyomormosás) megfelelő lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Diflucan-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha már majdnem itt lenne az ideje a következő adag bevitelének, a kihagyott adagot ne vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diflucan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél **allergiás reakciók** jelentkeznek, bár a súlyos allergiás reakció ritka. Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés vagy szorító érzés a mellkasban,
- a szemhéj, arc vagy ajkak duzzanata,
- testszerte jelentkező viszketés, a bőr kivörösödése vagy viszkető, vörös foltok,
- bőrkiütés,
- súlyos bőrreakciók, mint felhólyagosodó kiütések (melyek a szájüregben vagy a nyelven is kialakulhat).

A Diflucan hatással lehet a májára. A májbetegségek tünetei lehetnek:

- fáradtság,
- étvágytalanság,
- hányás,
- bőrének vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése (sárgaság).

Ha ezek bármelyike bekövetkezik, hagyja abba a Diflucan szedését, és **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

Egyéb mellékhatások:

Ezen kívül, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyakori mellékhatások, melyek 100-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás,
- laborvizsgálatokban emelkedett májfunkciós értékek,
- kiütés.

A nem gyakori mellékhatások, melyek 1000-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- vörösvértestszám-csökkenés, mely a bőr sápadtságát és gyengeséget vagy légszomjat okoz,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság, aluszékonyság,
- görcsrohamok, szédülés, forgó, bizsergő, szúró érzés vagy zsibbadás, az ízérzékelés megváltozása,
- székrekedés, emésztési zavar, bélgázképződés, szájszárazság,
- izomfájdalom,
- májkárosodás és a bőr és a szemek besárgulása (sárgaság),

- kiütések, felhólyagosodás (csalánkiütések), viszketés, fokozott verejtékezés,
- fáradtság, általános rossz közérzet, láz.

A ritka mellékhatások, melyek 10 000-ből 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- a normálértéknél alacsonyabb fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (a fehérvérsejtek a fertőzésekkel szembeni védelemben, a vérlemezkek a vérzés elállításában segítenek),
- a bőr vörös vagy lila elszíneződése, melyet az alacsony vérlemezkeszám vagy egyéb vérsejtek számában bekövetkező változások okozhatnak,
- alacsony káliumszint a vérben,
- kémiai változások a vérben (a koleszterin, zsírok emelkedett vérszintje),
- remegés,
- kóros elektrokardiogramm (EKG), a pulzusszámban vagy a szívritmusban bekövetkező változások,
- májelégtelenség,
- allergiás reakciók (néha súlyosak), beleértve a kiterjedt, felhólyagosodó kiütéseket és bőrhámlest, súlyos bőrreakciókat, az ajkak vagy az arc duzzanata,
- hajhullás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DIFLUCAN-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne szedje a Diflucan-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diflucan

- A készítmény hatóanyaga a flukonazol.
- 150 mg flukonazol kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:

Kapszula töltet: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, vízmentes, koloid, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát és nátrium-lauril-szulfát.

Kapszula héj: zselatin, titán-dioxid (E171) és Patentkék V (E131).

Jelölő festék: sellak (máz), fekete vas-oxid, N-butyl-alkohol, vízmentes alkohol, desztillált víz, propilénlikol, ipari metilált alkohol, izopropil-alkohol, erős ammónia oldat, kálium-hidroxid.

Milyen a Diflucan 150 mg kemény kapszula készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Diflucan 150 mg kemény kapszula alsó és felső része türkizkék színű, melyen fekete „FLU-150” és „Pfizer” felirat látható.
- A Diflucan 1 kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található: [A tagállam tölti ki].

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 50 mg kemény kapszula

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 100 mg kemény kapszula

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 150 mg kemény kapszula

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 200 mg kemény kapszula

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diflucan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diflucan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diflucan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diflucan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIFLUCAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diflucan a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatóanyaga a flukonazol.

A Diflucan-t gombák által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák, de alkalmazható Candida-fertőzések megelőzésére is. A gombafertőzések leggyakoribb okozója a *Candida* (kandida) nevű élesztőgomba.

Felnőttek

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;
- Coccidiomycosis – a tüdő és a hörgők betegsége;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban;
- szájpenész – a szájüreget borító nyálkahártya-réteget, torkot érintő fertőzés, valamint műfogsor okozta szájfertőzés;
- a nemi szervek Candida fertőzései – a hüvely vagy a hímvessző fertőzése;
- bőrfertőzések - pl. lábgombásodás, gyűrű alakú, vörös, viszkető foltok a bőrön, körömfertőzés;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére;
- a nyálkahártyák Candida fertőzései visszatérésének megelőzésére;
- a hüvely Candida fertőzései kiújulásának csökkentésére;
- *Candida*-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően).

Gyermekek és serdülők (0-17 éves)

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- nyálkahártyák Candida fertőzései – a szájüreget borító réteget, torkot érintő fertőzés;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban.
- *Cryptococcus* okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- Ön Candida-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően);
- a *cryptococcus* okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére.

2. TUDNIVALÓK A DIFLUCAN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Diflucan-t, ha

- allergiás (túlérzékeny) a flukonazolra, egyéb, a gombafertőzések kezelésére szedett gyógyszerekre vagy a Diflucan egyéb összetevőjére. A tünetek közé tartozhatnak a viszketés, a bőr kivörösödése vagy a nehézlégzés.
- asztemizolt, terfenadint szed (antihisztamin gyógyszerek allergiára).
- ciszapridot szed (gyomorsav-csökkentő gyógyszer).
- pimoizidot szed (pszichiátriai betegségek kezelésére).
- kinidint szed (szívritmuszavarok kezelésére).
- eritromicint szed (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum).

A Diflucan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mondja el kezelőorvosának, ha

- máj- vagy veseproblémái vannak.
- szívbetegségben szenved, beleértve a szívritmuszavarokat is.
- vérében a kálium, kalcium vagy magnézium szintje kóros.
- súlyos bőrreakciói alakulnak ki (viszketés, a bőr kivörösödése vagy nehézlégzés).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha asztemizolt, terfenadint (allergiák kezelésére való antihisztaminok) vagy ciszapridot (gyomorpanaszok kezelésre) vagy pimoizidot (mentális betegség kezelésére alkalmazzák) vagy kinidint (szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák) vagy eritromicint (fertőzések kezelésére való antibiotikum) szed, mivel ezeket nem szabad a Diflucan-nal együtt szedni (lásd a „Ne szedje a Diflucan-t, ha” részt).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Diflucan-nal. Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- rifampicin vagy rifabutin (antibiotikumok fertőzések kezelésére),
- alfentanil, fentanil (kábító-fájdalomcsillapítók),
- amitriptilin, nortriptilin (antidepresszánsként alkalmazzák),
- amfotericin B, vorikonazol (gombaelleni gyógyszer),
- gyógyszerek, melyek hígítják a vért, és megelőzik a vérrögök kialakulását (warfarin vagy hasonló gyógyszerek),
- benzodiazepinek (midazolám, triazolám vagy hasonló gyógyszerek), melyeket altatóként vagy szorongásban alkalmaznak,
- karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- nifedipin, izradipin, amlodipin, felodipin és lozartán (magas vérnyomás – hipertenzió kezelésére),
- ciklosporin, everolimus, szirolimusz vagy takrolimus (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére),

- ciklofoszfamid, vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin vagy hasonló gyógyszerek) rákos daganat kezelésére alkalmazzák,
- halofantrin (malária kezelésére alkalmazzák),
- sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin vagy hasonló gyógyszerek) magas koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák,
- metadon (fájdalomcsillapító),
- celekoxib, flurbiprofen, naproxén, ibuprofen, lornoxikám, meloxikám, diklofenák (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek),
- szájon át szedhető fogamzásgátlók,
- prednizon (szteroid),
- AZT néven is ismert zidovudin, szakvinavir (HIV-fertőzött betegeknél alkalmazzák),
- cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a klórpropamid, glibenklamid, glipizid vagy tolbutamid,
- teofillin (asztma kezelésére),
- A-vitamin (étrend kiegészítő).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Diflucan egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Gyógyszerét étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, teherbe kíván esni vagy szoptat. A terhesség vagy szoptatás ideje alatt ne szedje a Diflucan-t, hacsak kezelőorvosa ezt nem mondta Önnek.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy görcsroham jelentkezhet.

Fontos információk a Diflucan egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer kis mennyiségben laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DIFLUCAN-T?

Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Legjobb, ha a kapszulákat minden nap azonos időben veszi be.

Különböző fertőzésekben a gyógyszer szokásos adagja:

Felnőttek

Állapot	Adag
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás kezelésére	400 mg az első napon, majd naponta egyszer 200 mg-400 mg 6-8 héten át vagy szükség esetén hosszabb ideig. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére	200 mg naponta egyszer, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Coccidiomycosis kezelésére	200 mg-400 mg naponta egyszer, 11 hónapos időtartamtól kezdve akár 24 hónapon keresztül is, vagy szükség esetén tovább. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Candida által okozott, belső szerveket érintő gombafertőzések kezelésére	800 mg az első napon, majd naponta egyszer 400 mg, addig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzéseinek, valamint a műfogsor okozta szájfertőzés kezelésére	200 mg-400 mg az első napon, majd 100 mg-200 mg, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Nyálkahártyák fertőzéseinek kezelésére – az adag a fertőzés helyétől függ	50 mg-400 mg naponta egyszer 7-30 napon át, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzései kiújulásának a megelőzésére	100 mg-200 mg naponta egyszer vagy 200 mg hetente 3-szor addig, ameddig fennáll a fertőzés lehetősége
A nemi szervek fertőzéseinek kezelésére	150 mg egyszeri adag
A nemi szervek fertőzései kiújulásának a csökkentésére	150 mg minden harmadik napon összesen 3 adagban (1., 4., és 7. napon), majd 6 hónapon keresztül hetente egyszer addig, amíg fennáll a fertőzés lehetősége
A bőr és köröm gombafertőzéseinek kezelésére	A fertőzés helyétől függően 50 mg naponta egyszer, 150 mg hetente egyszer, 300-400 mg hetente egyszer 1-4 héten át (lábomba kezelése 6 héten át tarthat, körömfertőzés kezelése a fertőzött köröm kicserélődéséig, azaz amíg az ép köröm kinő)
<i>Candida</i> által okozott fertőzés megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően)	200 mg-400 mg naponta egyszer, amíg fennáll a fertőzés kockázata

Serdülők 12-től 17 éves korig

Kövesse a kezelőorvosa által felírt dózist (felnőtt vagy gyermek adagolás).

Gyermekek 11 éves korig

Gyermekeknél a maximális napi adag 400 mg.

Az adag a gyermek kilogrammokban kifejezett testtömegén alapul.

Állapot	Napi adag
Candida által okozott nyálkahártya- és torokfertőzések – az adag és az időtartam a fertőzés súlyosságától és a fertőzés helyétől függ	3 mg/testtömegkilogramm (az első napon 6 mg/testtömegkilogramm adható)
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás vagy Candida által okozott belső szerveket érintő gombafertőzések	6 mg-12 mg/testtömegkilogramm
Candida által okozott fertőzések megelőzésére gyermekeknél (ha immunrendszerük nem működik megfelelően)	3 mg-12 mg/testtömegkilogramm

Alkalmazása 4 hetes vagy fiatalabb csecsemőknél

Alkalmazása 3-4 hetes csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 2 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 48 óránként adva.

Alkalmazása 2 hetes vagy ennél fiatalabb csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 3 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 72 óránként adva.

Az orvosok néha ezektől eltérő adagokat írnak fel. Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét.

Idősek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni, ha nincs veseproblémája.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Kezelőorvosa veseműködésétől függően módosíthatja az adagot.

Ha az előírtnál több Diflucan-t vett be

Túl sok kapszula egyidejű bevétele rossz közérzetet okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Nem létező dolgok hallása, látása, érzése és gondolata (hallucináció és paranoid viselkedés) egy lehetséges túlادagolás tünetei közé tartoznak. Tüneti kezelés (támogató kezelés és szükség esetén gyomormosás) megfelelő lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Diflucan-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha már majdnem itt lenne az ideje a következő adag bevitelének, a kihagyott adagot ne vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diflucan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél **allergiás reakciók** jelentkeznek, bár a súlyos allergiás reakció ritka. Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés vagy szorító érzés a mellkasban,
- a szemhéj, arc vagy ajkak duzzanata,
- testszerte jelentkező viszketés, a bőr kivörösödése vagy viszkető, vörös foltok,
- bőrkiütés,
- súlyos bőrreakciók, mint felhólyagosodó kiütések (melyek a szájüregben vagy a nyelven is kialakulhat).

A Diflucan hatással lehet a májára. A májbetegségek tünetei lehetnek:

- fáradtság,
- étvágytalanság,
- hányás,
- bőrén vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése (sárgaság).
-

Ha ezek bármelyike bekövetkezik, hagyja abba a Diflucan szedését, és **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

Egyéb mellékhatások:

Ezen kívül, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyakori mellékhatások, melyek 100-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás,
- laborvizsgálatokban emelkedett májfunkciós értékek,
- kiütés.

A nem gyakori mellékhatások, melyek 1000-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- vörösvértestszám-csökkenés, mely a bőr sápadtságát és gyengeséget vagy légszomjat okoz,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság, aluszékonyság,
- görcsrohamok, szédülés, forgó, bizsergő, szúró érzés vagy zsibbadás, az ízérzékelés megváltozása,
- székrekedés, emésztési zavar, bélgázképződés, szájszárazság,
- izomfájdalom,
- májkárosodás és a bőr és a szemek besárgulása (sárgaság),
- kiütések, felhólyagosodás (csalánkiütések), viszketés, fokozott verejtékezés,
- fáradtság, általános rossz közérzet, láz.

A ritka mellékhatások, melyek 10 000-ből 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- a normálértéknél alacsonyabb fehérvérsejt- és vérlemezkesszám (a fehérvérsejtek a fertőzésekkel szembeni védelemben, a vérlemezkék a vérzés elállításában segítenek),
- a bőr vörös vagy lila elszíneződése, melyet az alacsony vérlemezkesszám vagy egyéb vérsejtek számában bekövetkező változások okozhatnak,
- kémiai változások a vérben (a koleszterin, zsírok emelkedett vérszintje),
- alacsony káliumszint a vérben,
- remegés,
- kóros elektrokardiogramm (EKG), a pulzusszámban vagy a szívritmusban bekövetkező változások,
- májelégtelenség,
- allergiás reakciók (néha súlyosak), beleértve a kiterjedt, felhólyagosodó kiütéseket és bőrhámlást, súlyos bőrreakciókat, az ajkak vagy az arc duzzanata,
- hajhullás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DIFLUCAN-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne szedje a Diflucan-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diflucan

- A készítmény hatóanyaga a flukonazol.
- 50 mg, 100 mg, 150 mg vagy 200 mg flukonazol kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:

Kapszula töltet: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát és nátrium-lauril-szulfát.

Kapszula héj összetétele:

50 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171) és Patentkék V (E131)

100 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), eritrozín (E127) és Patentkék V (E131)

150 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171) és Patentkék V (E131)

200 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), eritrozín (E127) és indigókármin (E132)

Jelölő festék: sellak (máz), fekete vas-oxid, N-butil-alkohol, vízmentes alkohol, desztillált víz, propilénglikol, ipari metilált alkohol, izopropil-alkohol, erős ammónia oldat, kálium-hidroxid.

Milyen a Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg és 200 mg kemény kapszula készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Diflucan 50 mg kemény kapszula alsó része fehér és felső része türkizkék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-50” kód látható.
- A Diflucan 100 mg kemény kapszula alsó része fehér és felső része kék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-100” kód látható.
- A Diflucan 150 mg kemény kapszula alsó része és felső része türkizkék színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-150” kód látható.
- A Diflucan 200 mg kemény kapszula alsó része fehér és felső része lila színű, melyen fekete „Pfizer” felirat és „FLU-200” kód látható.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg és 200 mg: dobozonként 1 db, 2 db, 3 db, 4 db, 6 db, 7 db, 10 db, 12 db, 14 db, 20 db, 28 db, 30 db, 42 db, 50 db, 60 db, 100 db vagy 500 db kemény kapszula. Nem feltétlenül mindegyik kizsérelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található: [A tagállam tölti ki].

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 5 mg/ml belsőleges oldat

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diflucan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diflucan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diflucan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diflucan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIFLUCAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diflucan a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatóanyaga a flukonazol.

A Diflucan-t gombák által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák, de alkalmazható Candida-fertőzések megelőzésére is. A gombafertőzések leggyakoribb okozója a *Candida* (kandida) nevű élesztőgomba.

Felnőttek

- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;
- Coccidiomycosis – a tüdő és a hörgők betegsége;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban;
- szájpenész – a szájüreget borító nyálkahártya-réteget, torkot érintő fertőzés, valamint műfogor okozta szájfertőzés;
- a nemi szervek Candida fertőzései – a hüvely vagy a hímvessző fertőzése;
- bőrfertőzések - pl. lábgombásodás, gyűrű alakú, vörös, viszkető foltok a bőrön, körömfertőzés;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére;
- a nyálkahártyák Candida fertőzései visszatérésének megelőzésére;
- a hüvely Candida fertőzései kiújulásának csökkentésére;
- *Candida*-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően).

Gyermekek és serdülők (0-17 éves)

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- nyálkahártyák Candida fertőzései – a szájüreget borító réteget, torkot érintő fertőzés;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban.
- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- Ön Candida-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően);
- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére.

2. TUDNIVALÓK A DIFLUCAN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Diflucan-t, ha

- allergiás (túlérzékeny) a flukonazolra, egyéb, a gombafertőzések kezelésére szedett gyógyszerekre vagy a Diflucan egyéb összetevőjére. A tünetek közé tartozhatnak a viszketés, a bőr kivörösödése vagy a nehézlégzés.
- asztemizolt, terfenadint szed (antihisztamin gyógyszerek allergiára).
- ciszapridot szed (gyomorsav-csökkentő gyógyszer).
- pimozidot szed (pszichiátriai betegségek kezelésére).
- kinidint szed (szívritmuszavarok kezelésére).
- eritromicint szed (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum).

A Diflucan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mondja el kezelőorvosának, ha

- máj- vagy veseproblémái vannak.
- szívbetegségben szenved, beleértve a szívritmuszavarokat is.
- vérében a kálium, kalcium vagy magnézium szintje kóros.
- súlyos bőrreakciói alakulnak ki (viszketés, a bőr kivörösödése vagy nehézlégzés).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha asztemizolt, terfenadint (allergiák kezelésére való antihisztaminok) vagy ciszapridot (gyomorpanaszok kezelésére) vagy pimozidot (mentális betegség kezelésére alkalmazzák) vagy kinidint (szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák) vagy eritromicint (fertőzések kezelésére való antibiotikum) szed, mivel ezeket nem szabad a Diflucan-nal együtt szedni (lásd a „Ne szedje a Diflucan-t, ha” részt).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Diflucan-nal. Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- rifampicin vagy rifabutin (antibiotikumok fertőzések kezelésére),
- alfentanil, fentanil (kábító-fájdalomcsillapítók),
- amitriptilin, nortriptilin (antidepresszánsként alkalmazzák),
- amfotericin B, vorikonazol (gombaelleni gyógyszer),
- gyógyszerek, melyek hígítják a vért, és megelőzik a vérrögök kialakulását (warfarin vagy hasonló gyógyszerek),
- benzodiazepinek (midazolám, triazolám vagy hasonló gyógyszerek), melyeket altatóként vagy szorongásban alkalmazzák,
- karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- nifedipin, izradipin, amlodipin, felodipin és lozartán (magas vérnyomás – hipertenzió kezelésére),
- ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz vagy takrolimusz (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére),
- ciklofoszfamid, vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin vagy hasonló gyógyszerek) rákos daganat kezelésére alkalmazzák,
- halofantrin (malária kezelésére alkalmazzák),
- sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin vagy hasonló gyógyszerek) magas koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák,
- metadon (fájdalomcsillapító),

- celekoxib, flurbiprofen, naproxén, ibuprofen, lornoxikám, meloxikám, diklofenák (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek),
- szájon át szedhető fogamzásgátlók,
- prednizon (szteroid),
- AZT néven is ismert zidovudin, szakvinavir (HIV-fertőzött betegeknél alkalmazzák),
- cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a klórpropamid, glibenklamid, glipizid vagy tolbutamid,
- teofillin (asztma kezelésére),
- A-vitamin (étrend kiegészítő).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Diflucan egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Diflucan-t étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, teherbe kíván esni vagy szoptat. A terhesség vagy szoptatás ideje alatt ne szedje a Diflucan-t, hacsak kezelőorvosa ezt nem mondta Önnek.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy görcsroham jelentkezhet.

Fontos információk a Diflucan egyes összetevőiről

A Diflucan szacharózt (cukrot) tartalmaz.

- Ha bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- 10 ml-es adagoként 1,3 g cukrot tartalmaz, amit diabétesz mellitusz (cukorbetegség) esetén figyelembe kell venni.
- Két hétnél hosszabb ideig tartó alkalmazás esetén fogkárosodást okozhat.

A Diflucan glicerint is tartalmaz. A glicerint fejfájást, gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DIFLUCAN-T?

Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Különböző fertőzésekben a gyógyszer szokásos adagja:

Legjobb, ha a gyógyszert minden nap azonos időben veszi be.

Felnőttek

Állapot	Adag
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás kezelésére	400 mg az első napon, majd naponta egyszer 200 mg-400 mg 6-8 héten át vagy szükség esetén hosszabb ideig. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére	200 mg naponta egyszer, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést

Coccidiomycosis kezelésére	200 mg-400 mg naponta egyszer, 11 hónapos időtartamtól kezdve akár 24 hónapon keresztül is, vagy szükség esetén tovább. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Candida által okozott, belső szerveket érintő gombafertőzések kezelésére	800 mg az első napon, majd naponta egyszer 400 mg, addig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzéseinek, valamint a műfogsor okozta szájfertőzés kezelésére	200 mg-400 mg az első napon, majd 100 mg-200 mg, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Nyálkahártyák fertőzéseinek kezelésére – az adag a fertőzés helyétől függ	50 mg-400 mg naponta egyszer 7-30 napon át, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzései kiújulásának a megelőzésére	100 mg-200 mg naponta egyszer vagy 200 mg hetente 3-szor addig, ameddig fennáll a fertőzés lehetősége
A nemi szervek fertőzéseinek kezelésére	150 mg egyszeri adag
A nemi szervek fertőzései kiújulásának a csökkentésére	150 mg minden harmadik napon összesen 3 adagban (1., 4., és 7. napon), majd 6 hónapon keresztül hetente egyszer addig, amíg fennáll a fertőzés lehetősége
A bőr és köröm gombafertőzéseinek kezelésére	A fertőzés helyétől függően 50 mg naponta egyszer, 150 mg hetente egyszer, 300-400 mg hetente egyszer 1-4 héten át (lábgomba kezelése 6 héten át tarthat, körömfertőzés kezelése a fertőzött köröm kicserélődéséig, azaz amíg az ép köröm kinő)
Candida által okozott fertőzés megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően)	200 mg-400 mg naponta egyszer, amíg fennáll a fertőzés kockázata

Serdülők 12-től 17 éves korig

Kövesse a kezelőorvosa által felírt dózist (felnőtt vagy gyermek adagolás).

Gyermekek 11 éves korig

Gyermekeknél a maximális napi adag 400 mg.

Az adag a gyermek kilogrammokban kifejezett testtömegén alapul.

Állapot	Napi adag
Candida által okozott nyálkahártya- és torokfertőzések – az adag és az időtartam a fertőzés súlyosságától és a fertőzés helyétől függ	3 mg/testtömegkilogramm (az első napon 6 mg/testtömegkilogramm adható)
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás vagy Candida által okozott belső szerveket érintő gombafertőzések	6 mg-12 mg/testtömegkilogramm
Candida által okozott fertőzések megelőzésére gyermekeknél (ha immunrendszerük nem működik megfelelően)	3 mg-12 mg/testtömegkilogramm

Alkalmazása 4 hetes vagy fiatalabb csecsemőknél

Alkalmazása 3-4 hetes csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 2 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 48 óránként adva.

Alkalmazása 2 hetes vagy ennél fiatalabb csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 3 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 72 óránként adva.

Az orvosok néha ezektől eltérő adagokat írnak fel. Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét.

Idősek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni, ha nincs veseproblémája.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Kezelőorvosa veseműködésétől függően módosíthatja az adagot.

Ha az előírtnál több Diflucan-t vett be

Túl sok Diflucan egyidejű bevétele rossz közérzetet okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Nem létező dolgok hallása, látása, érzése és gondolata (hallucináció és paranoid viselkedés) egy lehetséges túlادagolás tünetei közé tartoznak. Tüneti kezelés (támogató kezelés és szükség esetén gyomormosás) megfelelő lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Diflucan-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha már majdnem itt lenne az ideje a következő adag bevitelének, a kihagyott adagot ne vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diflucan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél **allergiás reakciók** jelentkeznek, bár a súlyos allergiás reakció ritka. Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés vagy szorító érzés a mellkasban,
- a szemhéj, arc vagy ajkak duzzanata,
- testszerte jelentkező viszketés, a bőr kivörösödése vagy viszkető, vörös foltok,
- bőrkiütés,
- súlyos bőrreakciók, mint felhólyagosodó kiütések (melyek a szájüregben vagy a nyelven is kialakulhat).

A Diflucan hatással lehet a májára. A májbetegségek tünetei lehetnek:

- fáradtság,
- étvágytalanság,
- hányás,
- bőrnek vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése (sárgaság).

Ha ezek bármelyike bekövetkezik, hagyja abba a Diflucan szedését, és **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

Egyéb mellékhatások:

Ezen kívül, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyakori mellékhatások, melyek 100-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás,
- laborvizsgálatokban emelkedett májfunkciós értékek,
- kiütés.

A nem gyakori mellékhatások, melyek 1000-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- vörösvértestszám-csökkenés, mely a bőr sápadtságát és gyengeséget vagy légszomjat okoz,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság, aluszékonyság,
- görcsrohamok, szédülés, forgó, bizsergő, szűrő érzés vagy zsibbadás, az ízérzékelés megváltozása,
- székrekedés, emésztési zavar, bélgázképződés, szájszárazság,
- izomfájdalom,
- májkárosodás és a bőr és a szemek besárgulása (sárgaság),
- kiütések, felhólyagosodás (csalánkiütések), viszketés, fokozott verejtékezés,
- fáradtság, általános rossz közérzet, láz.

A ritka mellékhatások, melyek 10 000-ből 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- a normálértéknél alacsonyabb fehérvérsejt- és vérlemezkesszám (a fehérvérsejtek a fertőzésekkel szembeni védelemben, a vérlemezkék a vérzés elállításában segítenek),
- a bőr vörös vagy lila elszíneződése, melyet az alacsony vérlemezkesszám vagy egyéb vérsejtek számában bekövetkező változások okozhatnak,
- kémiai változások a vérben (a koleszterin, zsírok emelkedett vérszintje),
- alacsony káliumszint a vérben,
- remegés,
- kóros elektrokardiogramm (EKG), a pulzusszámban vagy a szívritmusban bekövetkező változások,
- májelégtelenség,
- allergiás reakciók (néha súlyosak), beleértve a kiterjedt, felhólyagosodó kiütéseket és bőrhámlást, súlyos bőrreakciókat, az ajkak vagy az arc duzzanata,
- hajhullás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DIFLUCAN-T TÁROLNI?

- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Diflucan-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Felbontás után a Diflucan legfeljebb 30 napig használható fel.
- Ne alkalmazza a gyógyszert, ha romlás jeleit észleli, mint a szokatlan szag, a készítmény elszíneződése, látható részecskék vagy kristályképződés.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diflucan

- A készítmény hatóanyaga a flukonazol.
- Egyéb összetevők: szacharóz, 85%-os glicerín, tisztított víz, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát és folyékony cseresznye aroma.

Milyen a Diflucan 5 mg/ml belsőleges oldat készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Diflucan a víznél nagyobb sűrűségű, tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, mely 750 mg flukonazolt tartalmazó, csavaros kupakkal lezárt, borostyánszínű üvegben kerül forgalomba. Kiszerelési egység: 150 ml.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található: [A tagállam tölti ki].

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]
flukonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diflucan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diflucan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diflucan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diflucan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIFLUCAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diflucan a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatóanyaga a flukonazol.

A Diflucan-t gombák által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák, de alkalmazható Candida-fertőzések megelőzésére is. A gombafertőzések leggyakoribb okozója a *Candida* (kandida) nevű élesztőgomba.

Felnőttek

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;
- Coccidiomycosis – a tüdő és a hörgők betegsége;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban;
- szájpenész – a szájüreget borító nyálkahártya-réteget, torkot érintő fertőzés, valamint műfogsor okozta szájfertőzés;
- a nemi szervek Candida fertőzései – a hüvely vagy a hímvessző fertőzése;
- bőrfertőzések - pl. lábgombásodás, gyűrű alakú, vörös, viszkető foltok a bőrön, körömfertőzés;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére;
- a nyálkahártyák Candida fertőzései visszatérésének megelőzésére;
- a hüvely Candida fertőzései kiújulásának csökkentésére;
- *Candida*-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően).

Gyermekek és serdülők (0-17 éves)

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- nyálkahártyák Candida fertőzései – a szájüreget borító réteget, torkot érintő fertőzés;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban.
- *Cryptococcus* okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- Ön Candida-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően);
- a *cryptococcus* okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére.

2. TUDNIVALÓK A DIFLUCAN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Diflucan-t, ha

- allergiás (túlérzékeny) a flukonazolra, egyéb, a gombafertőzések kezelésére szedett gyógyszerekre vagy a Diflucan egyéb összetevőjére. A tünetek közé tartozhatnak a viszketés, a bőr kivörösödése vagy a nehézlégzés.
- asztemizolt, terfenadint szed (antihisztamin gyógyszerek allergiára).
- ciszapridot szed (gyomorsav-csökkentő gyógyszer).
- pimozidot szed (pszichiátriai betegségek kezelésére).
- kinidint szed (szívritmuszavarok kezelésére).
- eritromicint szed (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum).

A Diflucan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mondja el kezelőorvosának, ha

- máj- vagy veseproblémái vannak.
- szívbetegségben szenved, beleértve a szívritmuszavarokat is.
- vérében a kálium, kalcium vagy magnézium szintje kóros.
- súlyos bőrreakciói alakulnak ki (viszketés, a bőr kivörösödése vagy nehézlégzés).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha asztemizolt, terfenadint (allergiák kezelésére való antihisztaminok) vagy ciszapridot (gyomorpanaszok kezelésre) vagy pimozidot (mentális betegség kezelésére alkalmazzák) vagy kinidint (szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák) vagy eritromicint (fertőzések kezelésére való antibiotikum) szed, mivel ezeket nem szabad a Diflucan-nal együtt szedni (lásd a „Ne szedje a Diflucan-t, ha” részt).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Diflucan-nal. Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- rifampicin vagy rifabutin (antibiotikumok fertőzések kezelésére),
- alfentanil, fentanil (kábitó-fájdalomcsillapítók),
- amitriptilin, nortriptilin (antidepresszánsként alkalmazzák),
- amfotericin B, vorikonazol (gombaelleni gyógyszer),
- gyógyszerek, melyek hígítják a vért, és megelőzik a vérrögök kialakulását (warfarin vagy hasonló gyógyszerek),
- benzodiazepinek (midazolám, triazolám vagy hasonló gyógyszerek), melyeket altatóként vagy szorongásban alkalmazzák,
- karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- nifedipin, izradipin, amlodipin, felodipin és lozartán (magas vérnyomás – hipertenzió kezelésére),
- ciklosporin, everolimus, szirolimusz vagy takrolimus (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére),
- ciklofoszfamid, vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin vagy hasonló gyógyszerek) rákos daganat kezelésére alkalmazzák,

- halofantrin (malária kezelésére alkalmazzák),
- sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin vagy hasonló gyógyszerek) magas koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- metadon (fájdalomcsillapító),
- celecoxib, flurbiprofen, naproxén, ibuprofen, lornoxikám, meloxicám, diklofenák (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek),
- szájon át szedhető fogamzásgátlók,
- prednizon (szteroid),
- AZT néven is ismert zidovudin, szakvinavir (HIV-fertőzött betegeknél alkalmazzák),
- cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a klórpropamid, glibenklamid, glipizid vagy tolbutamid,
- teofilin (asztma kezelésére),
- A-vitamin (étrend kiegészítő).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Diflucan egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Diflucan-t étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, teherbe kíván esni vagy szoptat. A terhesség vagy szoptatás ideje alatt ne szedje a Diflucan-t, hacsak kezelőorvosa ezt nem mondta Önnek.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy görcsroham jelentkezhet.

Fontos információk a Diflucan egyes összetevőiről

A Diflucan por belsőleges szuszpenzióhoz szacharózt (cukrot) tartalmaz.

- Ha bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- 10 ml-es adagoként 5,6 g vagy ennél több cukrot tartalmaz, amit diabétesz mellitusz (cukorbetegség) esetén figyelembe kell venni.
- Két hétnél hosszabb ideig tartó alkalmazás esetén fogkárosodást okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DIFLUCAN-T?

Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Legjobb, ha a gyógyszert minden nap azonos időben veszi be.

Különböző fertőzésekben a gyógyszer szokásos adagja:

Felnőttek

Állapot	Adag
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás kezelésére	400 mg az első napon, majd naponta egyszer 200 mg-400 mg 6-8 héten át vagy szükség esetén hosszabb ideig. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.

Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére	200 mg naponta egyszer, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Coccidiomycosis kezelésére	200 mg-400 mg naponta egyszer, 11 hónapos időtartamtól kezdve akár 24 hónapon keresztül is, vagy szükség esetén tovább. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Candida által okozott, belső szerveket érintő gombafertőzések kezelésére	800 mg az első napon, majd naponta egyszer 400 mg, addig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzéseinek, valamint a műfogsor okozta szájfertőzés kezelésére	200 mg-400 mg az első napon, majd 100 mg-200 mg, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Nyálkahártyák fertőzéseinek kezelésére – az adag a fertőzés helyétől függ	50 mg-400 mg naponta egyszer 7-30 napon át, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzései kiújulásának a megelőzésére	100 mg-200 mg naponta egyszer vagy 200 mg hetente 3-szor addig, ameddig fennáll a fertőzés lehetősége
A nemi szervek fertőzéseinek kezelésére	150 mg egyszeri adag
A nemi szervek fertőzései kiújulásának a csökkentésére	150 mg minden harmadik napon összesen 3 adagban (1., 4., és 7. napon), majd 6 hónapon keresztül hetente egyszer addig, amíg fennáll a fertőzés lehetősége
A bőr és köröm gombafertőzéseinek kezelésére	A fertőzés helyétől függően 50 mg naponta egyszer, 150 mg hetente egyszer, 300-400 mg hetente egyszer 1-4 héten át (lábomba kezelése 6 héten át tarthat, körömfertőzés kezelése a fertőzött köröm kicserélődéséig, azaz amíg az ép köröm kinő)
Candida által okozott fertőzés megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően)	200 mg-400 mg naponta egyszer, amíg fennáll a fertőzés kockázata

Serdülők 12-től 17 éves korig

Kövesse a kezelőorvosa által felírt dózist (felnőtt vagy gyermek adagolás).

Gyermekek 11 éves korig

Gyermekeknél a maximális napi adag 400 mg.

Az adag a gyermek kilogrammokban kifejezett testtömegén alapul.

Állapot	Napi adag
Candida által okozott nyálkahártya- és torokfertőzések – az adag és az időtartam a fertőzés súlyosságától és a fertőzés helyétől függ	3 mg/testtömegkilogramm (az első napon 6 mg/testtömegkilogramm adható)
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás vagy Candida által okozott belső szerveket érintő gombafertőzések	6 mg-12 mg/testtömegkilogramm
Candida által okozott fertőzések megelőzésére gyermekeknél (ha immunrendszerük nem működik megfelelően)	3 mg-12 mg/testtömegkilogramm

Alkalmazása 4 hetes vagy fiatalabb csecsemőknél

Alkalmazása 3-4 hetes csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 2 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 48 óránként adva.

Alkalmazása 2 hetes vagy ennél fiatalabb csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 3 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 72 óránként adva.

Az orvosok néha ezektől eltérő adagokat írnak fel. Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét.

Idősek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni, ha nincs veseproblémája.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Kezelőorvosa veseműködésétől függően módosíthatja az adagot.

Útmutató a szuszpenzió elkészítéséhez

Javasolt, hogy gyógyszerésze készítse el a Diflucan por belsőleges szuszpenzióhoz készítményt, mielőtt kiadja Önnek. Az útmutatás a betegtájékoztató egészségügyi szakembereknek szóló fejezetében található.

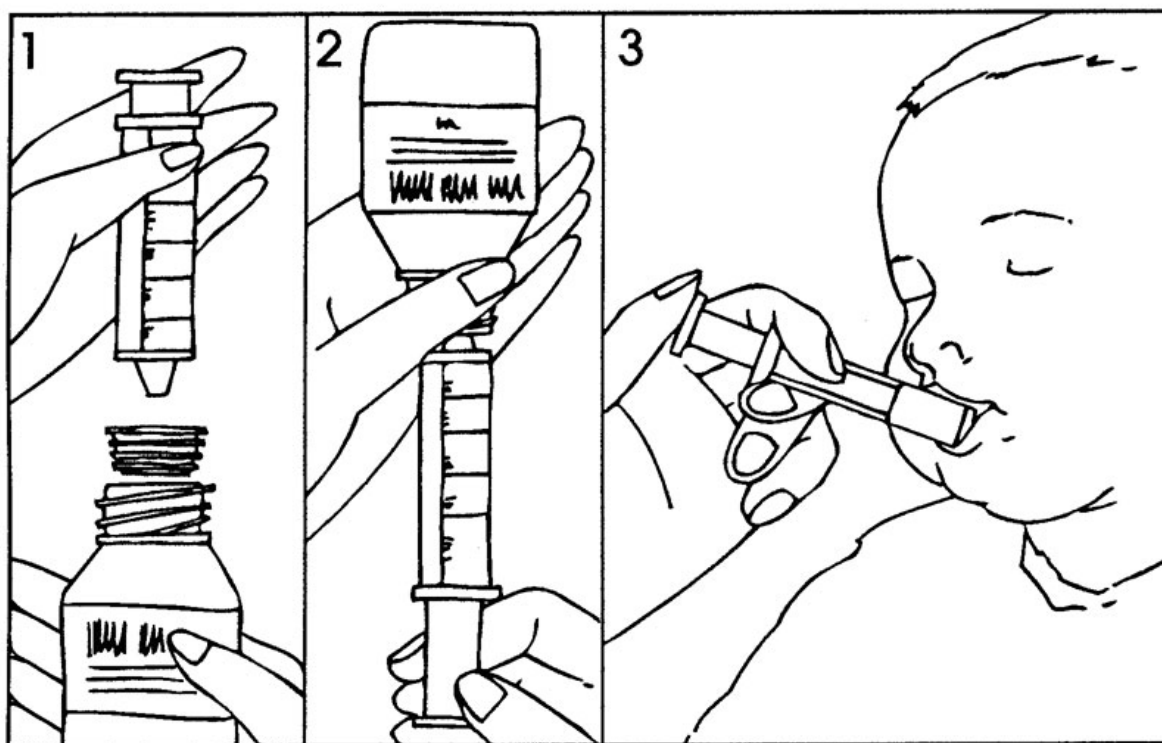
Felhasználási útmutató:

A lezárt tartályba töltött elkészített szuszpenziót minden használat előtt rázza fel!

A gyermekgyógyászati fecskendő használatához szükséges útmutatás: (csak akkor kell feltüntetni, ha az Ön országában forgalmazásra kerül)

Jól rázza fel az elkészített szuszpenziót.

1. Nyissa fel a tartályt (biztonsági kupakot).
2. A fecskendőre illesztett adaptert nyomja a tartály szájába (1. ábra).
3. Fordítsa meg a tartályt a fecskendővel együtt és szívja fel az orvos által előírt szuszpenzió mennyiséget (2. ábra). A fecskendőn lévő beosztások millilitereket jeleznek. Gyermekeknél nem szabad túllépni a felnőtteknek javasolt legmagasabb napi dózist (lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a Diflucan-t?”).
4. Vegye ki a fecskendőt a tartályból.
5. Kisgyermekeknél, a gyógyszer a fecskendőből közvetlenül a szájba adható. A gyermek maradjon ülve a beadás során. Irányítsa a fecskendőt az orca belső oldala felé, majd lassan fecskendezze a szuszpenziót a gyermek szájába (3. ábra). Idősebb gyermekeknél, a gyermek a kanálba fecskendezett szuszpenziót is megihatja.
6. Használat után öblítse ki a fecskendőt.
7. Zárja le a tartályt a biztonsági kupakkal, az adapter a tartály szájában marad.



Ha az előírtnál több Diflucan-t vett be

Túl sok Diflucan egyidejű bevétele rossz közérzetet okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Nem létező dolgok hallása, látása, érzése és gondolata (hallucináció és paranoid viselkedés) egy lehetséges túladagolás tünetei közé tartoznak. Tüneti kezelés (támogató kezelés és szükség esetén gyomormosás) megfelelő lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Diflucan-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha már majdnem itt lenne az ideje a következő adag bevételének, a kihagyott adagot ne vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diflucan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél **allergiás reakciók** jelentkeznek, bár a súlyos allergiás reakció ritka. Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés vagy szorító érzés a mellkasban,
- a szemhéj, arc vagy ajkak duzzanata,
- testszerte jelentkező viszketés, a bőr kivörösödése vagy viszkető, vörös foltok,
- bőrkiütés,
- súlyos bőrreakciók, mint felhólyagosodó kiütések (melyek a szájüregben vagy a nyelven is kialakulhat).

A Diflucan hatással lehet a májára. A májbetegségek tünetei lehetnek:

- fáradtság,
- étvágytalanság,
- hányás,
- bőrnek vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése (sárgaság).

Ha ezek bármelyike bekövetkezik, hagyja abba a Diflucan szedését, és **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Egyéb mellékhatások:

Ezen kívül, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyakori mellékhatások, melyek 100-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás,
- laborvizsgálatokban emelkedett májfunkciós értékek,
- kiütés.

A nem gyakori mellékhatások, melyek 1000-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- vörösvértestszám-csökkenés, mely a bőr sápadtságát és gyengeséget vagy légszomjat okoz,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság, aluszékonyság,
- görcsrohamok, szédülés, forgó, bizsergő, szűrő érzés vagy zsibbadás, az ízérzékelés megváltozása,
- székrekedés, emésztési zavar, bélgázképződés, szájszárazság,
- izomfájdalom,
- májkárosodás és a bőr és a szemek besárgulása (sárgaság),
- kiütések, felhólyagosodás (csalánkiütések), viszketés, fokozott verejtékezés,
- fáradtság, általános rossz közérzet, láz.

A ritka mellékhatások, melyek 10 000-ből 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- a normálértéknél alacsonyabb fehérvérsejt- és vérlemezkesszám (a fehérvérsejtek a fertőzésekkel szembeni védelemben, a vérlemezkék a vérzés elállításában segítenek),
- a bőr vörös vagy lila elszíneződése, melyet az alacsony vérlemezkesszám vagy egyéb vérsejtek számában bekövetkező változások okozhatnak,
- kémiai változások a vérben (a koleszterin, zsírok emelkedett vérszintje),
- alacsony káliumszint a vérben,
- remegés,
- kóros elektrokardiogramm (EKG), a pulzusszámban vagy a szívritmusban bekövetkező változások,
- májelégtelenség,
- allergiás reakciók (néha súlyosak), beleértve a kiterjedt, felhólyagosodó kiütéseket és bőrhámlást, súlyos bőrreakciókat, az ajkak vagy az arc duzzanata, hajhullás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DIFLUCAN-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Diflucan-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Por belsőleges szuszpenzióhoz (60 ml-es tartály):

- A tartályt tartsa jól lezárva. Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
- Por belsőleges szuszpenzióhoz (175 ml-es tartály):
- Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.
- Elkészítés után a szuszpenzió legfeljebb 30°C-tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diflucan

- A készítmény hatóanyaga a flukonazol.
- Egyéb összetevők: szacharóz, koloid vízmentes szilícium dioxid, titán-dioxid (E171), xantán gumi, nátrium-citrát, vízmentes citromsav, nátrium-benzoát és természetes narancs aroma (narancsolajat és maltodextrint tartalmaz).

Milyen a Diflucan 10 mg/ml és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

60 ml-es tartály:

- A Diflucan 10 mg/ml és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz száraz, fehér vagy törtfehér por. A porhoz víz hozzáadása (útmutatás a beteg tájékoztató egészségügyi szakembereknek szóló fejezetében) narancs ízű szuszpenziót eredményez, mely milliliterenként 10 mg vagy 40 mg flukonazol tartalmaz.
- A por és víz keveréke tartályonként 35 ml szuszpenziót eredményez.
- Egy 5 ml-es mérőkanalat és/vagy egy tartályba nyomható adapterrel együtt egy 5 ml-es beosztásokkal ellátott fecskendőt tartalmazhat.

175 ml-es tartály:

- A Diflucan 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz száraz, fehér vagy törtfehér por. A porhoz víz hozzáadása (útmutatás a beteg tájékoztató egészségügyi szakembereknek szóló fejezetében) narancs ízű szuszpenziót eredményez, mely milliliterenként 10 mg flukonazol tartalmaz.
- A por és víz keveréke tartályonként 100 ml szuszpenziót eredményez.
- A megfelelő adag kiméréséhez mérőpohár van mellékelve.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A beteg tájékoztató engedélyezésének dátuma

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszeréről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található: [A tagállam tölti ki].

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A szuszpenzió elkészítéséhez szükséges útmutatás:

Az elkészített szuszpenzió az elkészítést követően fehér vagy törtfehér, narancs ízű szuszpenzió lesz.

60 ml-es tartály:

1. Ütögesse meg a tartályt, hogy fellazítsa a port.
2. Adjon hozzá kis mennyiségű vizet és erőteljesen rázza fel. Töltse fel vízzel a tartályon megjelölt szintjelzésig (mely 24 ml víz hozzáadásának felel meg).
3. Jól rázza fel 1-2 percen keresztül, hogy homogén szuszpenziót kapjon.
4. A tartály címkéjére írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratának a dátumát (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap). Ezen dátum után a fel nem használt szuszpenziót ne használja fel, hanem vigye vissza gyógyszerészenek.

175 ml-es tartály:

1. Ütögesse meg a tartályt, hogy fellazítsa a port.
2. Mérjen ki 66 ml vizet és töltse a tartályba.
3. Jól rázza fel 1-2 percen keresztül, hogy homogén szuszpenziót kapjon.
4. A tartály címkéjére írja rá az elkészített szuszpenzió lejáratának a dátumát (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 28 nap). Ezen dátum után a fel nem használt szuszpenziót ne használja fel, hanem vigye vissza gyógyszerészenek.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 2 mg/ml oldatos infúzió

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

flukonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diflucan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diflucan alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Diflucan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diflucan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIFLUCAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diflucan a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatóanyaga a flukonazol.

A Diflucan-t gombák által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák, de alkalmazható Candida-fertőzések megelőzésére is. A gombafertőzések leggyakoribb okozója a *Candida* (kandida) nevű élesztőgomba.

Felnőttek

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;
- Coccidiomycosis – a tüdő és a hörgők betegsége;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban;
- szájpenész – a szájüreget borító nyálkahártya-réteget, torkot érintő fertőzés, valamint műfogsor okozta szájfertőzés;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére;
- a nyálkahártyák Candida fertőzései visszatérésének megelőzésére;
- *Candida*-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően).

Gyermekek és serdülők (0-17 éves)

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa a gombafertőzések alábbi típusainak a kezelésére rendelhette Önnek:

- nyálkahártyák Candida fertőzései – a szájüreget borító réteget, torkot érintő fertőzés;
- *Candida* okozta fertőzések, amelyek kimutathatók a vérkeringésben, belső szervekben (pl. szív, tüdők) vagy húgyutakban.
- Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás –gombás fertőzés az agyban;

Ön az alábbi esetekben is kaphat Diflucan-t:

- Ön Candida-fertőzés kialakulásának megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően);
- a cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére.

2. TUDNIVALÓK A DIFLUCAN ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ön nem kaphat Diflucan-kezelést, ha

- allergiás (túlérzékeny) a flukonazolra, egyéb, a gombafertőzések kezelésére szedett gyógyszerekre vagy a Diflucan egyéb összetevőjére. A tünetek közé tartozhatnak a viszketés, a bőr kivörösödése vagy a nehézlégzés.
- asztemizolt, terfenadint szed (antihisztamin gyógyszerek allergiára).
- ciszapridot szed (gyomorsav-csökkentő gyógyszer).
- pimozidot szed (pszichiátriai betegségek kezelésére).
- kinidint szed (szívritmuszavarok kezelésére).
- eritromicint szed (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum).

A Diflucan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mondja el kezelőorvosának, ha

- máj- vagy veseproblémái vannak.
- szívbetegségben szenved, beleértve a szívritmuszavarokat is.
- vérében a kálium, kalcium vagy magnézium szintje kóros.
- súlyos bőrreakciói alakulnak ki (viszketés, a bőr kivörösödése vagy nehézlégzés).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha asztemizolt, terfenadint (allergiák kezelésére való antihisztaminok) vagy ciszapridot (gyomorpanaszok kezelésre) vagy pimozidot (mentális betegség kezelésére alkalmazzák) vagy kinidint (szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák) vagy eritromicint (fertőzések kezelésére való antibiotikum) szed, mivel ezeket nem szabad a Diflucan-nal együtt szedni (lásd a „Ne szedje a Diflucan-t, ha” részt).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Diflucan-nal. Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát:

- rifampicin vagy rifabutin (antibiotikumok fertőzések kezelésére),
- alfentanil, fentanil (kábitó-fájdalomcsillapítók),
- amitriptilin, nortriptilin (antidepresszánsként alkalmazzák),
- amfotericin B, vorikonazol (gombaelleni gyógyszer),
- gyógyszerek, melyek hígítják a vért, és megelőzik a vérrögök kialakulását (warfarin vagy hasonló gyógyszerek),
- benzodiazepinek (midazolám, triazolám vagy hasonló gyógyszerek), melyeket altatóként vagy szorongásban alkalmaznak,
- karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- nifedipin, izradipin, amlodipin, felodipin és lozartán (magas vérnyomás – hipertenzió kezelésére),
- ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz vagy takrolimusz (átültetett szerv kilökődésének megelőzésére),
- ciklofoszfamid, vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin vagy hasonló gyógyszerek) rákos daganat kezelésére alkalmazzák,
- halofantrin (malária kezelésére alkalmazzák),
- sztatinok (atorvasztatin, szimvasztatin és fluvasztatin vagy hasonló gyógyszerek) magas koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- metadon (fájdalomcsillapító),
- celecoxib, flurbiprofen, naproxén, ibuprofen, lornoxikám, meloxicám, diklofenák (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek),
- szájon át szedhető fogamzásgátlók,

- prednizon (szteroid),
- AZT néven is ismert zidovudin, szakvinavir (HIV-fertőzött betegeknél alkalmazzák),
- cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a klórpropamid, glibenklamid, glipizid vagy tolbutamid,
- teofillin (asztma kezelésére),
- A-vitamin (étrend kiegészítő).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, teherbe kíván esni vagy szoptat, és kezelőorvosa eldönti majd, hogy kaphat-e Diflucan-t.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy görcsroham jelentkezhet.

Fontos információk a Diflucan egyes összetevőiről

A Diflucan milliliterenként 0,154 mmol nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. HOGYAN ADJÁK BE A DIFLUCAN-T?

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a nővér lassú, vénás injekcióban (infúzióban) fogja beadni Önnek. A Diflucan oldat formájában kerül forgalomba. Nem kerül további hígításra. Egészségügyi szakembereknek szóló további információk a beteg tájékoztató végén, külön fejezetben találhatók.

Különböző fertőzésekben a gyógyszer szokásos adagjait az alábbi táblázat tartalmazza. Ha nem biztos abban, hogy miért kap Diflucan-t, kérdezze meg orvosát vagy a nővért.

Felnőttek

Állapot	Adag
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás kezelésére	400 mg az első napon, majd naponta egyszer 200 mg-400 mg 6-8 héten át vagy szükség esetén hosszabb ideig. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás visszatérésének megelőzésére	200 mg naponta egyszer, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Coccidiomycosis kezelésére	200 mg-400 mg naponta egyszer, 11 hónapos időtartamtól kezdve akár 24 hónapon keresztül is, vagy szükség esetén tovább. Az adag esetenként 800 mg-ig emelhető.
Candida által okozott, belső szerveket érintő gombafertőzések kezelésére	800 mg az első napon, majd naponta egyszer 400 mg, addig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
A szájat borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzéseinek, valamint a műfogsor okozta szájfertőzés kezelésére	200 mg-400 mg az első napon, majd 100 mg-200 mg, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést
Nyálkahártyák fertőzéseinek kezelésére – az adag a fertőzés helyétől függ	50 mg-400 mg naponta egyszer 7-30 napon át, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba a kezelést

A száját borító nyálkahártya-réteg, a torok fertőzései kiújulásának a megelőzésére	100 mg-200 mg naponta egyszer vagy 200 mg hetente 3-szor addig, ameddig fennáll a fertőzés lehetősége
Candida által okozott fertőzés megelőzésére (ha immunrendszere gyenge és nem működik megfelelően)	200 mg-400 mg naponta egyszer, amíg fennáll a fertőzés kockázata

Serdülők 12-től 17 éves korig

Kövesse a kezelőorvosa által felírt dózist (felnőtt vagy gyermek adagolás).

Gyermekek 11 éves korig

Gyermekeknél a maximális napi adag 400 mg.

Az adag a gyermek kilogrammokban kifejezett testtömegén alapul.

Állapot	Napi adag
Candida által okozott nyálkahártya- és torokfertőzések – az adag és az időtartam a fertőzés súlyosságától és a fertőzés helyétől függ	3 mg/testtömegkilogramm (az első napon 6 mg/testtömegkilogramm adható)
Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás vagy Candida által okozott belső szerveket érintő gombafertőzések	6 mg-12 mg/testtömegkilogramm
Candida által okozott fertőzések megelőzésére gyermekeknél (ha immunrendszerük nem működik megfelelően)	3 mg-12 mg/testtömegkilogramm

Alkalmazása 4 hetes vagy fiatalabb csecsemőknél

Alkalmazása 3-4 hetes csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 2 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 48 óránként adva.

Alkalmazása 2 hetes vagy ennél fiatalabb csecsemőknél:

Az adag megegyezik a fent leírttal, de 3 naponta egyszer kell adni. A legmagasabb adag 12 mg/testtömegkilogramm 72 óránként adva.

Az orvosok néha ezektől eltérő adagokat írnak fel. Gyógyszerét mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét.

Idősek

A szokásos felnőtt adagokat kell adni, ha nincs veseproblémája.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Kezelőorvosa veseműködésétől függően módosíthatja az adagot.

Ha az előírtnál több Diflucan-t kapott

Ha aggódik amiatt, hogy túl sok Diflucan-t kaphatott, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a nővérnek. Nem létező dolgok hallása, látása, érzése és gondolata (hallucináció és paranoid viselkedés) egy lehetséges túladagolás tünetei közé tartoznak.

Ha elfelejtettek beadni Önnek egy Diflucan adagot

Mivel ezt a gyógyszert szoros orvosi felügyelet alatt fogják beadni Önnek, nem valószínű, hogy kimaradna egy adag. Mindazonáltal szóljon kezelőorvosának vagy a gyógyszerésznek, ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét vagy a nővért.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diflucan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél **allergiás reakciók** jelentkeznek, bár a súlyos allergiás reakció ritka. Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

- hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés vagy szorító érzés a mellkasban,
- a szemhéj, arc vagy ajkak duzzanata,
- testszerte jelentkező viszketés, a bőr kivörösödése vagy viszkető, vörös foltok,
- bőrkkiütés,
- súlyos bőrreakciók, mint felhólyagosodó kiütések (melyek a szájüregben vagy a nyelven is kialakulhat).

A Diflucan hatással lehet a májára. A májbetegségek tünetei lehetnek:

- fáradtság,
- étvágytalanság,
- hányás,
- bőrének vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése (sárgaság).

Ha ezek bármelyike bekövetkezik, hagyja abba a Diflucan szedését, és **azonnal szóljon kezelőorvosának**.

Egyéb mellékhatások:

Ezen kívül, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyakori mellékhatások, melyek 100-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- fejfájás,
- hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás,
- laborvizsgálatokban emelkedett májfunkciós értékek,
- kiütés.

A nem gyakori mellékhatások, melyek 1000-ból 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- vörösvértestszám-csökkenés, mely a bőr sápadtságát és gyengeséget vagy légszomjat okoz,
- csökkent étvágy,
- álmatlanság, aluszékonyság,
- görcsrohamok, szédülés, forgó, bizsergő, szúró érzés vagy zsibbadás, az ízérzékelés megváltozása,
- székrekedés, emésztési zavar, bélgázképződés, szájszárazság,
- izomfájdalom,
- májkárosodás és a bőr és a szemek besárgulása (sárgaság),
- kiütések, felhólyagosodás (csalánkiütések), viszketés, fokozott verejtékezés,
- fáradtság, általános rossz közérzet, láz.

A ritka mellékhatások, melyek 10 000-ből 1-10 beteget érintenek, alább vannak felsorolva:

- a normálértéknél alacsonyabb fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (a fehérvérsejtek a fertőzésekkel szembeni védelemben, a vérlemezkek a vérzés elállításában segítenek),
- a bőr vörös vagy lila elszíneződése, melyet az alacsony vérlemezkeszám vagy egyéb vérsejtek számában bekövetkező változások okozhatnak,
- kémiai változások a vérben (a koleszterin, zsírok emelkedett vérszintje),
- alacsony káliumszint a vérben,
- remegés,
- kóros elektrokardiogramm (EKG), a pulzusszámban vagy a szívritmusban bekövetkező változások,
- májelégtelenség,
- allergiás reakciók (néha súlyosak), beleértve a kiterjedt, felhólyagosodó kiütéseket és bőrhámlást, súlyos bőrreakciókat, az ajkak vagy az arc duzzanata,
- hajhullás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét vagy a nővért.

5. HOGYAN KELL A DIFLUCAN-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza a Diflucan-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Injekciós üveg: Nem fagyasztható!
- Rugalmas PVC zsák: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! Ez a gyógyszer egyseri alkalmazásra való. Felbontás után a fel nem használt infúziót ki kell dobni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diflucan oldatos infúzió

- A készítmény hatóanyaga a flukonazol.
- Milliliterenként 2 mg flukonazol tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)

Milyen a Diflucan oldatos injekció készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Diflucan tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes vizes oldat.
- 50 mg, 100 mg, 200 mg vagy 400 mg flukonazol tartalmazó injekciós üvegben vagy 1, 5, 10 és 20 db rugalmas PVC zsák(ok)ban kerül forgalomba, mely összesen 200 mg vagy 400 mg flukonazol tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A beteg tájékoztató engedélyezésének dátuma:

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszeréről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található: [A tagállam tölti ki].

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az intravénás infúziót legfeljebb percenként 10 ml-es sebességgel szabad beadni. A Diflucan-t 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban formulálják, és 200 mg-onként (100 ml-es palackonként) 15-15 mmol Na^+ -ot és Cl^- -ot tartalmaz. Mivel a Diflucan hígított nátrium-klorid oldatban kapható, a korlátozott nátrium- vagy folyadékbevitelt igénylő betegeknél meg kell fontolni a folyadék beadásának a sebességét.

A flukonazol intravénás infúzió a következő infúziós oldatokkal kompatibilis:

- a) 5%-os és 20%-os dextróz
- b) Ringer-oldat
- c) Hartmann-oldat
- d) Dextrózban oldott kálium-klorid
- e) 4,2%-os és 5%-os nátrium-bikarbonát
- f) 3,5%-os aminoszavak
- g) 9 mg/ml nátrium-klorid (0,9%)
- h) Dialaflex (interperitoneális dializáló oldat 6,36%)

A flukonazol egy már meglévő szereléken keresztül, a fent felsorolt infúziós oldatok egyikével együtt adható. Bár kifejezett inkompatibilitást nem észleltek, keverése egyéb gyógyszerekkel az infúzió előtt nem ajánlott.

Az oldatos infúzió csak egyszer használható fel.

Az oldatot mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó a felelős a beadásra kész állapotban történő tárolás időtartamáért és annak körülményeiért, ami 2°C - 8°C-on normál körülmények között nem hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a feloldás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

A feloldást aseptikus körülmények között kell végezni. Beadás előtt az oldatot ellenőrizni kell, hogy tartalmaz-e látható részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Az oldat csak akkor alkalmazható, ha az tiszta és részecskéktől mentes.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.