

III PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme: Šī zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas versija ir spēkā esoša pēc EK lēmuma.

Pēc EK lēmuma dalībvalstu nacionālās aģentūras saziņā ar atsauces valsti atjaunos produktu informāciju pēc nepieciešamības. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija var pilnībā neatspoguļot pašreizējo tekstu.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 150 mg flukonazola (fluconazolum).

Palīgvielas: katra cietā kapsula satur arī 149,12 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

150 mg cietai želatīna kapsulai ir tirkīzzils kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „Pfizer” un kods „FLU-150”. Kapsulas izmērs ir Nr.1.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Diflucan ir indicēts šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 5.1):

- Akūta vaginālā kandidoze, kad lokālā terapija nav piemērota.
- *Kandidozs balanīts*, kad lokālā terapija nav piemērota.

Terapiju var uzsākt, pirms ir iegūti mikoloģiskie rezultāti, kā arī citi laboratorie izmeklējumi. Kad rezultāti ir zināmi, terapija ir jāpieskaņo atbilstoši tiem.

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par pret-sēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Vienreizēja 150 mg deva

Īpašas populācijas

Gados vecākiem cilvēkiem

Ja nav nieru darbības traucējumi, lieto parastās pieaugušo devas.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu kā neizmainīta aktīvā viela. Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ flukonazols ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir aknu disfunkcija (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pediatriskā populācija

Zāļu drošība un efektivitāte ģenitāliju kandidozes ārstēšanā pediatriskā populācijā nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati par citām indikācijām bērniem ir iekļauti apakšpunktā 4.8. Ja ārstēšana ir nepieciešama pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), jāizvēlas pieaugušo devas.

Lietošanas veids

Kapsulas jānorij veselas un neatkarīgi no ēdienreizes.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem radniecīgiem azola savienojumiem vai pret jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Vienlaicīga terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri saņem Diflucan atkārtotās devās 400 mg dienā vai vairāk, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem par atkārtotu devu mijiedarbību. Pacienti, kuri ārstējas ar flukonazolu, nedrīkst vienlaicīgi lietot citas zāles, kas pagarina QT intervālu un tiek metabolizētas ar enzīma P450 (CYP) 3A4 palīdzību, kā cisapriids, astemizols, pimozijs un hinidīns (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru un urīnizvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir nieru disfunkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu un žults izvades sistēma

Ar Diflucan lietošanu retos gadījumos saista toksisku aknu bojājumu, ieskaitot letālus gadījumus, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām. Gadījumos, kad flukonazola lietošana saistīta ar hepatotoksicitāti, nebija nepārprotamas saistības ar dienas devu, terapijas ilgumu, pacienta dzimumu vai vecumu. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientus, kuriem flukonazola lietošanas laikā rodas izmaiņas aknu funkciju testos, rūpīgi jāuzrauga, lai pārlicinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi.

Pacients jābrīdina par simptomiem, kas var smagi ietekmēt aknu darbību (it sevišķi astēnija, anoreksija, pastāvīgi slikta dūša, vemšana un dzelte). Tādā gadījumā ārstēšana ar flukonazolu jāpārtrauc nekavējoties, un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Kardiovaskulārā sistēma

Daži azoli, ieskaitot flukonazolu, tiek saistīti ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG). Novērojumos zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuri saņēmuši flukonazolu, ļoti reti bijuši QT pagarinājuma un *torsade de pointes* gadījumi. Šie ziņojumi ietvēra ļoti slimus pacientus ar vairākiem blakus riska faktoriem, tādiem kā strukturāla sirds slimība, elektrolītu disbalanss un līdztekus lietotas zāles, kas varētu būt kā veicinošs faktors.

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir šādi iespējami proaritmiski stāvokļi. Vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Halofantrīns

Halofantrīns ieteicamās terapeitiskās devās pagarina QTc intervālu, un tas ir CYP3A4 substrāts. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dermatoloģiskas reakcijas

Lietojot flukonazolu, pacientiem reti attīstās eksfoliatīvas ādas izmaiņas, tādas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS slimnieki ir vairāk predisponēti smagām ādas reakcijām uz daudziem medicīniskiem produktiem. Ja pacientiem, kuriem ar flukonazolu ārstē virspusējās sēnīšu infekcijas, veidojas izsitumi, turpmākā terapija ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja, ārstējot invazīvu vai sistēmisku kandidozi, parādās izsitumi uz ādas, pacients rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja attīstās bullozs ādas bojājums vai multiforma eritēma.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos novērota anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citohroms P450

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī CYP2C19 inhibitors. Jānovēro pacienti, kuri ārstējas ar Diflucan un līdztekus lieto zāles ar mazu terapeitiskās darbības platumu un kuras tiek metabolizētas ar CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Terfenadīns

Vienlaicīga flukonazola lietošana devās, kas ir zemākas par 400 mg dienā, kopā ar terfenadīnu ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Palīgvielas

Kapsulas satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst parakstīt pacientiem ar retiem iedzimtiem traucējumiem, kā galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta:

Cisaprīds: ir bijuši ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot *torsade de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un cisaprīdu. Kontrolētā pētījumā novērots, ka vienlaicīga flukonazola lietošana 200 mg reizi dienā un cisaprīda lietošana 20 mg četras reizes dienā izraisīja būtisku cisaprīda līmeņa pieaugumu plazmā un QTc intervāla pagarināšanos. Flukonazola lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Terfenadīns: tā kā konstatēti smagi sirds ritma traucējumi, kas saistīti ar QTc intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terfenadīnu un azola tipa pretsēnīšu līdzekļus, tika veikti mijiedarbības pētījumi. Vienā pētījumā, lietojot flukonazolu 200 mg dienā, netika pierādīta QTc intervāla pagarināšanās. Citā pētījumā, lietojot flukonazolu 400 mg un 800 mg dienā, tika pierādīts, ka, lietojot flukonazolu 400 mg dienā un vairāk vienlaicīgi ar terfenadīnu, ievērojami paaugstinās terfenadīna līmenis plazmā. Flukonazola lietošana devā 400 mg vai vairāk vienlaikus ar terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Lietojot flukonazolu devā, kas mazāka par 400 mg dienā, vienlaikus ar terfenadīnu, pacienta stāvoklis rūpīgi jānovēro.

Astemizols: flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana var samazināt astemizola klīrensu.

Astemizola koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pimozīds: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar pimozīdu var kavēt pimozīda metabolismu. Rezultātā paaugstinātā pimozīda koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un pimozīda vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Hinidīns: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar hinidīnu var kavēt hinidīna metabolismu. Rezultātā paaugstinātā hinidīna koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un

reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un hinidīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Eritromicīns: flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoksicitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. Flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Halofantrīns: Flukonazols var paaugstināt halofantrīna līmeni plazmā, jo tam ir inhibējoša iedarbība uz CYP3A4. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoksicitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana prasa piesardzību un devas pielāgošanu:

Citu zāļu ietekme uz flukonazolu

Rifampicīns: flukonazola un rifampicīna vienlaikus lietošana samazina flukonazola AUC par 25% un eliminācijas pusperiodu no plazmas par 20%. Pacientiem, kuri vienlaikus lieto rifampicīnu, būtu jāapsver flukonazola devas palielināšana.

Mijiedarbības pētījumi rāda, ka, lietojot flukonazolu iekšķīgi vienlaikus ar ēdienu, cimetidīnu, antacīdiem līdzekļiem vai pēc vispārējas ķermeņa apstarošanas kaulu smadzeņu transplantācijas gadījumos, nenovēro klīniski nozīmīgu ietekmi uz flukonazola absorbciju.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī izozīma CYP2C19 inhibitors. Bez novērotās/dokumentētās mijiedarbības, kas aprakstīta tālāk, pastāv risks, ka plazmā var pieaugt arī citu, CYP2C9 un CYP3A4 metabolizēto savienojumu koncentrācija, ja tos lieto līdztekus flukonazolam. Tādēļ jābūt piesardzīgiem, izmantojot šādas kombinācijas, un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola garā eliminācijas pusperioda dēļ enzīmus inhibējošais flukonazola efekts saglabājas vēl 4–5 dienas pēc tam, kad pārtraukta flukonazola lietošana (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: flukonazola (400 mg) un intravenozas alfentanila (20 µg/kg) vienlaikus lietošanas laikā veselīgiem brīvpriņķiem alfentanila AUC₁₀ palielinājās 2 reizes, iespējams inhibējot CYP3A4. Var būt nepieciešama alfentanila devas pielāgošana.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna efektu. Būtu jānosaka 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna līmenis, sākot kombinētu terapiju, un vienu nedēļu pēc tam. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfotericīns B: līdztekus ievadot flukonazolu un amfotericīnu B inficētām normālām pelēm un pelēm ar imūnsupresiju, sistēmiskas *C.albicans* infekcijas gadījumā iegūts neliels papildus antifungāls efekts, intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā mijiedarbība netika konstatēta, bet sistēmiskas *A.fumigatus* infekcijas gadījumā novērots abu zāļu antagonisms. Šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā iegūtās ziņas liecina, ka tāpat kā citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu gadījumā, lietojot flukonazolu vienlaicīgi ar varfarīnu, pagarinātā protrombīna laika dēļ novērotas asiņošanas (zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no kuņģa – zarnu trakta, hematūrija un melēna). Flukonazola un varfarīna vienlaicīgas lietošanas laikā protrombīna laiks bija pagarināts līdz 2 reizēm, iespējams, varfarīna metabolisma indukcijas dēļ caur CYP2C9. Pacientiem,

kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus vienlaicīgi ar flukonazolu, rūpīgi jāseko protrombīna laikam. Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Benzodiazepīni (īsas darbības), piemēram, midazolāms, triazolāms: lietojot iekšķīgi kopā ar midazolāmu, flukonazols būtiski paaugstina midazolāma koncentrāciju un psihomotoros efektus. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 7,5 mg midazolāma lietošana perorāli palielināja midazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 3,7 reizes un 2,2 reizes. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 0,25 mg triazolāma lietošana perorāli dienā palielināja triazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 4,4 reizes un 2,3 reizes. Ir novērota triazolāma pastiprināta un ilgstoša ietekme pie vienlaicīgas ārstēšanas ar flukonazolu. Ja ar flukonazolu ārstētiem pacientiem nepieciešams vienlaicīgi lietot benzodiazepīnus, tad jāapsver iespēja samazināt benzodiazepīnu devu, un pacienti atbilstoši jānovēro.

Karbamazepīns: flukonazols inhibē karbamazepīna metabolismu, un novērots, ka karbamazepīna koncentrācija serumā pieaug par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes risks. Var būt nepieciešama karbamazepīna devas pielāgošana, vadoties pēc koncentrācijas mērījumiem/efekta.

Kalcija kanālu blokatori: dažus kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazolam piemīt spēja paaugstināt kalcija kanālu antagonistu sistēmisko iedarbību. Ieteicams bieži pārbaudīt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaikus lietojot flukonazolu (200 mg dienā) un celekoksibu (200 mg), celekoksiba C_{max} un AUC pieauga, attiecīgi par 68% un 134%. Ja kombinē celekoksibu ar flukonazolu, var būt nepieciešama uz pusi mazāka celekoksiba deva.

Ciklofosfamīds: vienlaikus ārstējoties ar ciklofosfamīdu un flukonazolu, paaugstinās bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā. Šādu kombināciju var izmantot, ja pievērš uzmanību bilirubīna un kreatinīna līmeņa pieauguma iespējai.

Fentanils: ziņots par vienu nāves gadījumu fentanila intoksikācijas dēļ, iespējams, kas radies fentanila un flukonazola mijiedarbības rezultātā. Turklāt tika pierādīts veseliem brīvprātīgajiem, ka flukonazols būtiski aizkavēja fentanila elimināciju. Paaugstinātā fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas nomākumu. Tāpēc pacientus nepieciešams rūpīgi novērot iespējamā elpošanas nomākuma riska dēļ. Var būt nepieciešama fentanila devas pielāgošana.

HMG CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, piemēram, atorvastatīnu vai simvastatīnu, vai ar CYP2C9 starpniecību, piemēram, fluvastatīnu, pieaug miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja ir nepieciešama kombinēta terapija, jāseko, vai pacientam neparādās miopātijas un rabdomiolīzes simptomi, un jākontrolē kreatinīnkināzes līmenis. Ja ievērojami pieaug kreatinīnkināzes līmenis vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze, vai rodas aizdomas par miopātiju/ rabdomiolīzi, jāpārtrauc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana.

Imunosupresori (piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms):

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Vienlaicīga 200 mg/dienā flukonazola un ciklosporīna (2,7 mg/kg/dienā) lietošana palielināja ciklosporīna AUC 1,8 reizes. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Everolīms: lai arī nav *in vivo* un *in vitro* pētījumu, flukonazols var palielināt everolīma koncentrāciju serumā caur CYP3A4 inhibīciju.

Sirolīms: flukonazols palielina sirolīma koncentrāciju plazmā, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz sirolīma metabolismu ar CYP3A4 un P glikoproteīnu starpniecību. Šos līdzekļus var kombinēt, pielāgojot sirolīma devu atkarībā no sirolīma efekta/ koncentrācijas.

Takrolims: flukonazols var paaugstināt iekšķīgi lietotā takrolima koncentrāciju serumā līdz pat 5 reizēm, jo tas inhibē CYP3A4 mediēto takrolima metabolismu zarnās. Ievadot takrolimu intravenozi, būtiskas farmakokinētiskas pārmaiņas nav novērotas. Paaugstinātam takrolima līmenim var būt nefrotoksiska ietekme. Lietojot takrolimu iekšķīgi, deva jāsamazina atkarībā no takrolima koncentrācijas.

Losartāns: flukonazols inhibē losartāna pārvēršanos tā aktīvajā metabolītā (E-31 74), kurš nodrošina lielāko daļu antagonistiskā efekta attiecībā pret angiotensīna II receptoriem, kāds rodas ārstēšanās laikā ar losartānu. Pacienti bieži jākontrolē asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var paaugstināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot flurbiprofēnu kopā ar flukonazolu, flurbiprofēna $C_{\max}$ un AUC bija, attiecīgi, par 23% un 81% augstāki nekā tad, ja flurbiprofēns tika lietots viens pats. Tāpat, ja flukonazols tika lietots kopā ar racēmisku ibuprofēnu (400 mg), farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] gadījumā $C_{\max}$ un AUC bija, attiecīgi, par 15% un 82% lielāki nekā tad, ja lietots tikai racēmiskais ibuprofēns viens pats.

Kaut nav īpaši pētīts, flukonazolam piemīt spēja paaugstināt citu CYP2C9 metabolizēto NPL (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma, diklofenaka) sistēmisko ekspozīciju. Tiek rekomendēts sekot, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un NPL toksicitātes pazīmes. Var būt nepieciešama NPL devas pielāgošana.

Fenitoīns: flukonazols inhibē fenitoīna metabolismu aknās. Atkārtota, vienlaicīga 200 mg flukonazola un 250 mg fenitoīna lietošana intravenozi izraisa palielinātu AUC_{24} par 75% un $C_{\min}$ par 128%. Ja nepieciešama kombinēta šo zāļu lietošana, jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā, lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes.

Prednizons: ziņots par gadījumu, kad pacientam ar transplantētām aknām, kurš lietoja prednizonu, pārtraucot trīs mēnešus ilgu ārstēšanu ar flukonazolu, attīstījās akūta virsnieru garozas nepietiekamība. Jādomā, ka flukonazola terapijas pārtraukšana izraisījusi pastiprinātu CYP3A4 aktivitāti, rezultātā pieaudzis prednizona metabolisms. Pacienti, kas ilgstoši ārstējas ar flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola terapijas izbeigšanas uzmanīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas nepietiekamības pazīmes.

Rifabutin: flukonazols paaugstina rifabutīna koncentrāciju serumā, izraisot līdz pat 80% lielu rifabutīna AUC pieaugumu. Ir bijuši ziņojumi par uveītu pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un rifabutīnu. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem rifobutīnu un flukonazolu, ir rūpīgi jānovēro rifobutīna toksicitātes simptomi.

Sakvinavirs: flukonazols, inhibējot CYP3A4 un P glikoproteīna mediēto sakvinavira metabolismu aknās, palielina sakvinavira AUC un $C_{\max}$ attiecīgi par aptuveni 50% un 55%. Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav pētīta un varētu būt izteiktāka. Var būt nepieciešama sakvinavira devas pielāgošana.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: flukonazols paaugstina perorālo sulfonilurīnvielas atvasinājumu (hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds, tolbutamīds) plazmas eliminācijas pusperiodu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot flukonazolu kopā ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem, jāseko glikozes līmenim asinīs un atbilstoši jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājumu deva.

Teofilīns: placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā novērots, ka flukonazola lietošana pa 200 mg 14 dienas ilgi izraisīja teofilīna klīrensa samazināšanos plazmā vidēji par 18%. Pacienti, kuri lieto teofilīnu lielās devās vai kuriem citādi ir paaugstināts teofilīna toksicitātes risks, lietojot flukonazolu,

rūpīgi jānovēro, lai agrīni diagnosticētu teofilīna intoksikācijas simptomus. Ja toksicitātes simptomi attīstās, tad jāmaina terapija.

Vinca alkaloidi: kaut nav pētīts, flukonazols var paaugstināt *Vinca* alkaloidu (piem., vinkristīna un vinblastīna) līmeni plazmā un izraisīt neirotoksiskus efektus, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz CYP3A4.

A vitamīns: saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot kombinētu terapiju ar allo-trans-retinoīdskābi (A vitamīna skābes forma) un flukonazolu, attīstījušās ar CNS saistītas nevēlamas blakusparādības cerebrāla pseidotumora veidā, kas izzuda pēc tam, kad pārtraukta flukonazola terapija. Šādu kombināciju var izmantot, taču jāņem vērā ar CNS saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās iespēja.

Vorikonazols (CYP2C9 UN CYP3A4 inhibitors): vienlaicīgi lietojot vorikonazolu (400 mg ik pēc 12 h vienu dienu, tad 200 mg ik pēc 12 h 2,5 dienas) un flukonazolu perorāli (400 mg pirmā dienā, tad 200 mg ik pēc 24 h 4 dienas), 8 veseliem vīriešiem radās palielināts C_{max} un vorikonazola AUC $_{\tau}$ par vidēji 57% (90% TI: 20%, 107%) un 79% (90% TI: 40%, 128%). Nav pierādīta mazāku devu un/vai vorikonazola un flukonazola frekvence, kas likvidētu šo ietekmi. Ja vorikonazols tiek lietots secīgi pēc flukonazola, tad sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, ir nepieciešama vorikonazola uzraudzība.

Zidovudīns: flukonazols palielina zidovudīna C_{max} un AUC, attiecīgi, par 84% un 75%, jo iekšķīgi lietotā zidovudīna klīrenss krītas par aptuveni 45%. Lietojot kopā ar flukonazolu, arī zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīnu un flukonazolu, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās ar zidovudīnu saistītas blakusparādības. Var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīskārši krusteniskā pētījumā 18 veseliem brīvprātīgajiem novērtēja 1200 mg iekšķīgi lietota azitromicīna vienreizējas devas iedarbību uz 800 mg iekšķīgi lietota flukonazola vienreizējas devas farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekmi uz azitromicīna farmakokinētiku. Nebija būtiskas farmakokinētiskas mijiedarbības starp flukonazolu un azitromicīnu.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: perorāla kombinēta hormonāla kontraceptīvā līdzekļa un daudzkārtējas flukonazola lietošana tika pētīta 2 farmakokinētiskos pētījumos. Pētījumā, lietojot 50 mg flukonazola, netika novērota būtiska ietekme uz hormonu līmeni, taču, lietojot zāles pa 200 mg dienā, novēroja AUC pieaugumu etinilestradiolam par 40% un levonorgestrēlam par 24%. Tas liecina, ka daudzkārtēja flukonazola lietošana minētajās devās nevarētu ietekmēt perorālā kombinētā pretapaugļošanās līdzekļa efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par vairākiem simptomiem grūtniecē, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli. Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālījām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinostozi), kuru mātēm ārstēja kokcidioidomikozi (*coccidioidomycosis*) 3 vai vairākus mēnešus ar lielām (400- 800 mg/dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroti teratogēni efekti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Flukonazolu standarta devās grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav skaidri pamatota nepieciešamība.

Flukonazolu lielās devās un/ vai ilgstoši grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot smagas vai potenciāli letālas sēnīšu infekcijas formas.

Zīdīšanas periods

Flukonazols mātes pienā nonāk mazākā koncentrācijā nekā plazmā. Bērna barošanu ar krūti var turpināt pēc vienreizējas 200 mg vai mazākas flukonazola standarta devas. Bērna zīdīšana nav ieteicama pēc atkārtotas vai lielākas flukonazola devas lietošanas.

Fertilitāte

Flukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu Diflucan ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni vai krampjiem (skatīt apakšpunktu 4.8) Diflucan lietošanas laikā un šo simptomu gadījumā jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ($>1/10$) ziņotās blakusparādības ir galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un izsitumi.

Diflucan terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$); ļoti reti ($<1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Miegainība, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji, parestēzija, reibonis, izmainīta garšas sajūta	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi		<i>Vertigo</i>	
Sirds funkcijas traucējumi			<i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4), pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4)
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, meteorisms, sausa mute	

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	Holestāze (skatīt apakšpunktu 4.4), dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)	Aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulāra nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulārs bojājums (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4)	Medikamentozī izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4), nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4), nieze, pastiprināta svīšana	Toksiska epidermāla nekrolīze, (skatīt apakšpunktu 4.4), Stīvensa-Džonsona sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4), akūta vispārēja eksantematoza pustuloze (skatīt apakšpunktu 4.4), ekfoliatīvs dermatīts, angioneirotiskā tūska, sejas tūska, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, savārgums, nespēks, drudzis	

Pediatriskā populācija

Pediatrisku klīnisko pētījumu laikā, izņemot indikāciju "ģenitāliju kandidoze", novērotās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kā arī to biežums būtiski neatšķīrās no novērotā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par Diflucan pārdozēšanas gadījumiem, kas izpaudās ar halucinācijām un vienlaicīgu paranoīdu uzvedību.

Zāļu pārdozēšanas gadījumā jāapsver simptomātiska ārstēšana (ja nepieciešams, veicot palīgpasākumus un kuņģa skalošanu).

Tā kā flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu, forsēta diurēze var paātrināt zāļu elimināciju. Pēc trīs stundu hemodialīzes flukonazola koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ klasifikācija

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC01.

Darbības veids

Flukonazols ir triazola pretsēnīšu līdzeklis. Tā galvenais darbības veids ir ar sēnīšu citohroma P 450 inhibīcijas starpniecību 14 alfa-lanosterīna demetilēšana, kas ir būtisks solis sēnīšu ergosterola biosintēzē. 14 alfa-metil sterīnu uzkrāšana korelē ar turpmāko ergosterola zaudēšanu sēnīšu šūnu membrānā, un var būt atbildīga par flukonazolu pretsēnīšu aktivitāti. Ir pierādīts, ka flukonazolam ir daudz selektīvāka iedarbība uz sēnīšu citohroma P 450 enzīmiem, nekā dažādu zīdītāju citohroma P 450 enzīmu sistēmām.

Lietojot flukonazolu pa 50 mg dienā līdz 28 dienām ilgi, nav novērota ietekme uz testosterona koncentrāciju plazmā vīriešiem vai steroīdu koncentrāciju sievietēm reproduktīvā vecumā. Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem flukonazola lietošanai 200 līdz 400 mg dienā nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulējošu atbildi. Mijiedarbības pētījumi ar antipirīnu liecina, ka flukonazola 50 mg vienas vai vairāku devu lietošana neietekmē tā metabolismu.

Jutīgums *in vitro*

In vitro flukonazols uzrāda pretsēnīšu aktivitāti pret lielāko daļu klīniski kopējām *Candida* sugām (ieskaitot *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ir plašas jutīguma robežas, bet *C. krusei* ir izturīgs pret flukonazolu.

Flukonazols arī uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Cryptococcus neoformans* un *Cryptococcus Gattii*, kā arī pret endēmiskām formām *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* un *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/ FD attiecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pastāv savstarpēja saistība starp MİK vērtību un efektivitāti attiecībā pret *Candida spp.* izraisītu eksperimentālo mikozi. Klīniskos pētījumos ir gandrīz 1:1 lineāra attiecība starp AUC un flukonazola devu. Ir arī tieša, kaut nepilnīga saistība starp AUC vai devu un veiksmīgu klīniskās atbildes reakciju mutes kandidozes un mazākas pakāpes kandidēmijas ārstēšanu. Tāpat mazāk iespējams ir izārstēt infekcijas, ko izraisa celmi ar lielāku flukonazola MİK.

Rezistences mehānisms (-i)

Candida spp. ir izveidojusies virkne rezistences mehānismu pret azola tipa pretsēnīšu līdzekļiem. Sēnīšu celmiem, kuriem ir izveidojies viens vai vairāki no šiem rezistences mehānismiem, ir zināma augsta minimālā inhibējošā koncentrācija (MİK) pret flukonazolu, kas nelabvēlīgi ietekmē efektivitāti *in vivo* un klīniski.

Ir bijuši ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans*, un kas bieži vien nav jutīgas pret flukonazolu (piemēram, *Candida krusei*). Šādos gadījumos var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

Robežlielumi (saskaņā ar EUCAST)

Balstoties uz farmakokinētikas / farmakodinamikas (FK / FD) datu analīzi, EUCAST AFST (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas Pretsēnīšu uzņēmības pārbaudes apakškomiteja) ir noteikusi robežlielumus *Candida* sugu jutīgumam *in vitro* un klīniskai atbildes reakcijai pret flukonazolu (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Šie robežlielumi ir sadalīti kā ar sugām nesaistīti robežlielumi, kas ir noteikti galvenokārt pamatojoties uz FK/FD datiem, un ir neatkarīgi no MİK izkļedes starp specifiskām sugām, un ar tām sugām saistītie robežlielumi, kuras visbiežāk ir saistītas ar cilvēku inficēšanos. Šie robežlielumi ir norādīti šajā tabulā:

Pretsēnīšu līdzeklis	Ar sugām saistītie robežlielumi (J≤/R>)					Ar sugām nesaistīti robežlielumi ^A J≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazols	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

J = Jūtīgs, R = Rezistents

A = Ar sugām nesaistītie robežlielumi, galvenokārt noteikti pamatojoties uz FK/FD datiem un nav atkarīgi no MIK izklīdes starp specifiskām sugām.

-- = Jūtīguma pārbaude nav rekomendēta, jo sugas ir slikts mērķis terapijai ar šīm zālēm.

IE = Nav pietiekošu pierādījumu, ka attiecīgās sugas ir labs mērķis terapijai ar šīm zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas pēc intravenozas ievadīšanas vai iekšķīgas lietošanas.

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols labi uzsūcas, un tā koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90%, salīdzinot ar līmeni, kas iegūts pēc intravenozas ievadīšanas. Vienlaikus uztura lietošana neietekmē perorālo uzsūkšanos. Tukšā dūšā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1,5 stundu pēc devas lietošanas. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Vienmērīgs deviņdesmit procentu līmenis plazmā tiek sasniegts 4.- 5. dienā, zāles lietojot atkārtoti vienreiz dienā. Piesātinošās devas lietošana (1. dienā), kas ir divreiz lielāka nekā dienas deva, veicina 90% vienmērīgu koncentrāciju plazmā sasniegšanu 2. dienā.

Izplatīšanās

Šķietamais izplatīšanās tilpums aptuveni atbilst kopējam ķermeņa ūdens daudzumam. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema (11- 12%).

Flukonazols labi iekļūst visos pētītajos ķermeņa šķidrumos. Flukonazola līmenis siekalās un krēpās ir līdzīgs līmenim plazmā. Pacienti ar sēnīšu meningītu, flukonazola līmenis cerebrospinalajā šķidrumā ir aptuveni 80% no attiecīgās koncentrācijas plazmā.

Augstāka flukonazola koncentrācija nekā serumā ir sasniegta ādā - epidermas virsējā slānī (*stratum corneum*), epidermā - dermā un sviedru dziedzeros. Flukonazols uzkrājas epidermas virsējā slānī. Lietojot flukonazolu pa 50 mg vienu reizi dienā, tā koncentrācija pēc 12 dienām bija 73 µg/g, un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas koncentrācijas bija vēl 5,8 µg/g. Pēc 150 mg devas vienu reizi nedēļā, flukonazola koncentrācija epidermas ārējā slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas joprojām bija 7,1 µg/g.

Flukonazola koncentrācija nagos pēc 4 mēnešu lietošanas pa 150 mg vienu reizi nedēļā bija 4,05 µg/g veselos nagos un 1,8 µg/g slimos nagos, un flukonazols bija nosakāms nagu paraugos vēl 6 mēnešus pēc terapijas beigām.

Biotransformācija

Flukonazols tiek metabolizēts tikai nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioaktīvās devas tiek izvadīti ar urīnu izmainītā veidā. Flukonazols ir selektīvs izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors (skatīt apakšpunktu 4.5). Flukonazols ir arī izoenzīma CYP2C19 inhibitors.

Izdalīšanās

Flukonazola plazmas izdalīšanās pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, apmēram 80% no ievadītās devas parādās urīnā neizmainītā veidā. Flukonazola klīrenss ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Nav pierādījumu par cirkulējošiem metabolītiem.

Garš plazmas izdalīšanās pusperiods ir pamats vienreizējas devas lietošanai maksts kandidozes gadījumā un lietošanai vienreiz dienā un vienu reizi nedēļā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ <20 ml/min) eliminācijas pusperiods pieauga no 30 līdz 98 stundām. Tā rezultātā ir nepieciešama devas samazināšana. Flukonazolu var izvadīt ar hemodialīzi un mazākā mērā ar peritoneālo dialīzi. Pēc trim stundām hemodialīzes seansa apmēram 50% no flukonazola ir izvadīts no asinīm.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētiskie dati ir novērtēti 113 bērniem 5 pētījumos; 2 vienreizējas devas pētījumos, 2 vairāku devu pētījumos un pētījumā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem. Viena pētījuma dati nav interpretējami pētījuma laikā veikto formulēšanas izmaiņu dēļ. Papildus dati tika iegūti no līdzjūtības pētījumiem (*compassionate use study*).

Pēc flukonazola ievadīšanas devā 2-8 mg/kg bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 15 gadiem, tika konstatēts AUC 38 µg.h/ml uz vienu 1 mg/kg devas vienību. Vidējais flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods svārstās robežās no 15 līdz 18 stundām, un sadalījuma tilpums pēc vairākkārtējām devām bija aptuveni 880 ml/kg. Augstāks flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods (aptuveni 24 stundas) tika konstatēts pēc vienreizējas devas. Tas ir salīdzināms ar flukonazola plazmas eliminācijas pusperiodu pēc vienreizējas devas 3 mg/kg *iv* ievadīšanas bērniem vecumā no 11 dienām līdz 11 mēnešiem. Izklīdes tilpums šajā vecuma grupā bija aptuveni 950 ml/kg.

Flukonazola lietošanā jaundzimušajiem pieredze ir ierobežota tikai ar farmakokinētiskiem pētījumiem priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. 12 priekšlaicīgi jaundzimušajiem ar vidējo grūtniecības ilgumu apmēram 28 nedēļas vidējais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 24 stundas (robežās no 9- 36 stundām) un vidējais dzimšanas svars bija 0,9 kg (diapazons no 0,75 līdz 1,10 kg). Septiņiem pacientiem pabeidza protokolu; visas piecas flukonazola 6 mg/kg intravenozas infūzijas devas tika ievadītas ik pēc 72 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods bija 74 stundas (robežās 44-185) 1. dienā, kas ar laiku samazinājās vidēji līdz 53 (robežās 30-131) 7. dienā un 47 (robežās 27-68) 13. dienā. Zemlīknes (mikrogrami.h/ml) laukums 1.dienā bija 271 (robežās 173- 385) un palielinājās līdz vidējam lielumam 490 (robežās 292 -734) 7.dienā un samazinājās vidēji līdz 360 (robežās 167-566) 13.dienā. Izplatīšanās tilpums (ml/kg) bija 1183 (robežās 1070-1470) 1.dienā un ar laiku palielinājās vidēji līdz 1184 (robežās 510-2130) 7. dienā un 1328 (robežās 1040-1680) 13.dienā.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Farmakokinētikas pētījums tika veikts 22 pacientiem, 65 gadus veciem vai vecākiem, kuri saņēma vienreizēju 50 mg iekšķīgu flukonazola devu. Desmit no šiem pacientiem vienlaikus saņēma diurētiskos līdzekļus. C_{max} bija 1,54 g/ml un notika 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais AUC bija $76,4 \pm 20,3$ µg.h/ml, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 46,2 stundas. Šie farmakokinētiskie dati ir augstāki nekā attiecīgie dati veseliem jauniem, brīvprātīgiem vīriešiem. Diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana būtiski neizmainīja AUC vai C_{max} . Bez tam kreatinīna klīrenss (74 ml/min), procentuālais ar urīnu neizmainītā veidā izvadīto zāļu daudzums (0-24 stundas, 22%) un flukonazola nieru klīrenss (0,124 ml/min/kg) veciem cilvēkiem kopumā bija zemāks nekā jaunākiem brīvprātīgajiem. Tādējādi flukonazola dispozicijas izmaiņas gados vecākiem cilvēkiem ir saistītas ar samazinātu nieru funkciju šai grupai.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Iedarbība neklīniskajos pētījumos tika novērota tikai pie ekspozīcijas, kas pārsniedza iedarbību uz cilvēku, norādot mazu saistību ar klīnisko lietošanu.

Kancerogēnēze

Flukonazols neuzrādīja iespējamu kancerogēnu iedarbību pelēm un žurkām, lietojot to iekšķīgi 24 mēnešus devās pa 2,5, 5 vai 10 mg/kg/dienā (aptuveni 2-7 reizes pārsniedzot ieteicamo devu

cilvēkiem). Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar 5 un 10 mg/kg/dienā, biežāk tika novērota hepatocelulāra adenoma.

Reproduktīvā toksicitāte

Flukonazols neietekmē žurku tēviņu vai mātišu auglību, ārstējot iekšķīgi ar dienas devu pa 5, 10 vai 20 mg/kg vai parenterāli ar dienas devu 5, 25 vai 75 mg/kg.

Iedarbība uz augli nebija, lietojot devās pa 5 vai 10 mg/kg; pastiprinātas augļa anatomiskās izmaiņas (kā papildus ribas, nieru blodiņas dilatācija) un aizkavēta pārkaulošanās tika novērota pie 25 un 50 mg/kg un lielākām devām. Devās no 80 mg/kg līdz 320 mg/kg žurkām tika novērota pastiprināta embrioletalitāte un tādas augļa anomālijas, kā nelīdzenas ribas, aukslēju šķeltne un patoloģiska galvaskausa sejas daļas pārkaulošanās.

Dzemdību sākums tika nedaudz aizkavēts pie iekšķīgas devas 20 mg/kg, un dažām mātītēm tika novērotas grūtas vai ilgas dzemdības, ievadot zāles intravenozi devās pa 20 mg/kg un 40 mg/kg.

Lietojot šādās devās, dzemdību traucējumi izpaudās ar nedaudz palielinātu nedzīvi dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu jaundzimušo izdzīvošanu. Šāda iedarbība uz dzemdību iznākumu ir saistīta ar sugām raksturīgu estrogēnu - flukonazols lielās devās samazina tā daudzumu. Šādas hormonu izmaiņas netika novērotas ar flukonazolu ārstētām sievietēm (skatīt apakšpunktu 5.1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalka sastāvs:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Patentzilais V (E131)

Uzdrukas tinte:

Šellaka (glazūra), melnais dzelzs oksīds, N-butilspirts, dehidratēts spirts, attīrīts ūdens, propilēnglikols, rūpnieciskais metilsiprīts, izopropilsiprīts, koncentrēts amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

150 mg kapsulas: caurspīdīgi PVH blisteru iepakojumi vai balti necaurspīdīgi PVH/PVDH blisteru iepakojumi ar alumīnija foliju otrā pusē.

Katrs iepakojums satur 1 cieto kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {Dalībvalsts/Aģentūra} mājas lapā

[Aizpilda nacionāli]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 50 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 100 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 200 mg cietās kapsulas
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 50 mg flukonazola (fluconazolum).
Palīgvielas: katra cietā kapsula satur arī 49,70 mg laktozes monohidrāta.

Katra cietā kapsula satur 100 mg flukonazola (fluconazolum).
Palīgvielas: katra cietā kapsula satur arī 99,41 mg laktozes monohidrāta.

Katra cietā kapsula satur 150 mg flukonazola (fluconazolum).
Palīgvielas: katra cietā kapsula satur arī 149,12 mg laktozes monohidrāta.

Katra cietā kapsula satur 200 mg flukonazola (fluconazolum).
Palīgvielas: katra cietā kapsula satur arī 198,82 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

50 mg cietai želatīna kapsulai ir balts kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „Pfizer” un kods „FLU-50”. Kapsulas izmērs ir Nr.4.

100 mg cietai želatīna kapsulai ir balts kapsulas pamats un zils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „Pfizer” un kods „FLU-100”. Kapsulas izmērs ir Nr.2.

150 mg cietai želatīna kapsulai ir tirkīzzils kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „Pfizer” un kods „FLU-150”. Kapsulas izmērs ir Nr.1.

200 mg cietai želatīna kapsulai ir balts kapsulas pamats un violets vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „Pfizer” un kods „FLU-200”. Kapsulas izmērs ir Nr.0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Diflucan ir indicēts šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.1).

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem:

- Kriptokokāla meningīta ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Kokcidiidomikozes ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Invazīvās kandidozes ārstēšanai.
- Ģlotādu kandidozes ārstēšanai, ieskaitot orofaringeālu, ezofageālu kandidozi, kandidūriju un hronisku ādas un ģlotādu kandidozi.

- Hroniskas mutes dobuma atrofiskas kandidozes ārstēšanai (saistīta ar zobu protēžu lietošanu), ja zobu higiēna un lokālā ārstēšana ir nepietiekama.
- Vaginālās kandidozes ārstēšanai, akūta un hroniski recidivējoša forma; kad nav piemērota lokālā ārstēšana.
- Kandidozā balanīta ārstēšanai, kad nav piemērota lokālā ārstēšana.
- Ādas sēnīšu infekciju ārstēšanai, ieskaitot *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* un ādas kandidozi, kad tiek rekomendēta sistēmiskā terapija.
- *Tinea unguium* (onihomikoze) ārstēšanai, ja nav piemērotas alternatīvas terapijas.

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem profilaksei šādos gadījumos:

- Pacientiem ar kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtotās slimības risks.
- HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts orofaringeālu vai ezofageālu kandidožu recidīvu gadījumu risks.
- Profilaktiski, lai samazinātu vaginālās kandidozes recidīvu biežumu (4 vai vairāk epizodes gadā).
- Kandidožu infekciju profilaksei pacientiem ar ilgstošu neitropēniju (piemēram, pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kas saņem ķīmijterapiju vai pacientiem, kuriem tiek veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (skatīt apakšpunktu 5.1)).

Diflucan ir indicēts jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem, vecumā no 0 līdz 17 gadiem:

Diflucan lieto gļotādu kandidozes (orofaringeālas, ezofageālas) ārstēšanai, invazīvas kandidozes un kriptokoku meningīta ārstēšanai, un sēnīšu infekciju profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti. Diflucan var lietot kā uzturošu terapiju bērniem, lai novērstu kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtotās slimības risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Terapiju var uzsākt, pirms ir iegūti mikoloģiskie rezultāti, kā arī citi laboratorie izmeklējumi. Kad rezultāti ir zināmi, terapija ir jāpiesaņo atbilstoši tiem.

Jāņem vērā ārstēšanas vadlīnijas par atbilstošu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Izvēloties devu, jāņem vērā sēnīšu infekcijas raksturs un smaguma pakāpe. Infekciju ārstēšana, kur nepieciešama daudzkārtēja zāļu lietošana, jāturpina līdz klīniskai un laboratoriskai sēnīšu infekcijas aktīvās stadijas izzušanai. Neadekvāts ārstēšanas ilgums var izraisīt aktīvās infekcijas recidīvu.

Pieaugušie

Indikācijas		Devas	Ārstēšanas ilgums
Cryptococcosis	- Kriptokoku meningīta ārstēšana	Piesātināšā deva: 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 200 mg līdz 400 mg dienā	Parasti vismaz 6 līdz 8 nedēļas. Dzīvību apdraudošu infekciju gadījumos dienas deva var tikt palielināta līdz 800 mg.
	- Uzturošā terapija, lai novērstu kriptokoku izraisītu slimību recidīvus pacientiem ar paaugstinātu atkārtotās slimības risku	200 mg dienā	Ilgstoši pa 200 mg dienā

Coccidioidomycosis		200 mg līdz 400 mg	11 līdz 24 mēneši vai ilgāk, atkarībā no pacienta. Dažu infekciju, it īpaši meningeālo slimību gadījumos, var apsvērt dienas devu 800 mg.
Invazīvā kandidoze un citu sēnīšu infekcijas		Piesātinošā deva: 800 mg 1. dienā Uzturošā deva: 400 mg dienā	Kopumā ieteicamais kandidēmijas ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas pēc pirmajiem negatīvajiem asins kultūras rezultātiem un ar kandidēmiju saistīto simptomu un pazīmju atrisināšanos.
Ģlotādu kandidozes ārstēšana	- Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	7 līdz 21 diena (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Ezofageāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	14 līdz 30 dienas (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Kandidūrija	200 mg līdz 400 mg dienā	7 līdz 21 diena. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Hroniska atrofiska kandidoze	50 mg dienā	14 dienas
	- Hroniska ģlotādu kandidoze	50 mg līdz 100 mg dienā	Līdz 28 dienām. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar smagām infekcijām vai nopietni traucētu imunitāti un infekciju.
Ģlotādu kandidozes recidīvu profilakse ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts recidīvu attīstīšanās risks	- Orofaringeāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
	- Ezofageāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.

Ģenitāliju kandidoze	- Akūta vagināla kandidoze - Kandidozs balanīts	150 mg	Vienreizēja deva
	- Vaginālās kandidozes recidīvu profilakse un ārstēšana (4 un vairāk epizodes gadā).	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), kam seko uzturošā deva 150 mg vienreiz nedēļā.	Uzturošā deva: 6 mēneši.
Dermatomikožu ārstēšana	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infekcijas	150 mg vienreiz nedēļā vai 50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas, <i>tinea pedis</i> ārstēšana var ilgt līdz 6 nedēļām.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg līdz 400 mg vienreiz nedēļā	1 līdz 3 nedēļas
		50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg vienreiz nedēļā	Ārstēšana jāturpina, līdz inficētais nags ir nomainījies (tā vietā ir izaudzis neinficēts nags). Roku un kāju pirkstu nagu atjaunošanās normāli notiek attiecīgi 3-6 un 6-12 mēnešu laikā. Tomēr augšanas ātrums ir individuāli atšķirīgs un atkarīgs arī no vecuma. Dažreiz pēc veiksmīgas ilgstošas ārstēšanas nagu forma var būt izkropļota.
Sēnīšu infekciju profilakse pacientiem ar ilgstošu neitropēniju		200 mg līdz 400 mg	Terapija jāuzsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākuma un jāturpina vēl 7 dienas pēc neitrofilu skaita atjaunošanās virs 1000/mm ³ .

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkciju traucējumiem (skatīt „Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem”).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama. Lietojot flukonazolu atkārtoti, pacientiem (iekavot pediatriko populāciju) ar nieru funkciju traucējumiem, jāsaņem sākuma deva no 50 mg līdz 400 mg, atkarībā no indikācijai ieteicamās dienas devas. Pēc trieciendevas dienas deva (atbilstoši indikācijai) jāmaina atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts tabulā:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Procenti no ieteicamās devas daudzuma
>50	100%
≤50 (bez dialīzes)	50%
Regulāra dialīze	100% pēc katras dialīzes

Pacientiem, kuriem veic dialīzi regulāri, jāsaņem 100% no ieteicamās devas pēc katras dialīzes. Dienās, kad neveic dialīzi, pacientiem jāsaņem samazināta deva, ņemot vērā kreatinīna klīrensu.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ flukonazols ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir aknu disfunkcija (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā nedrīkst pārsniegt maksimālo dienas devu 400 mg.

Tāpat kā līdzīgām infekcijām pieaugušiem, terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskās un mikoloģiskās atbildes. Diflucan tiek lietots kā vienreizēja dienas deva.

Pediatriskiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem lietošanu skatīt sadaļā „*Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem*”. Flukonazola farmakokinētika pediatriskiem pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta (Par jaundzimušiem, kuriem bieži tiek novērots nieru brieduma trūkums, skatīt tālāk).

Zīdaiņi, mazi bērni un bērni (vecumā no 28 dienām līdz 11 gadiem):

Indikācija	Devas	Rekomendācijas
- Ģlotādu kandidoze	Sākuma deva: 6 mg/kg Uzturošā deva: 3 mg/kg dienā	Sākuma devu var izmantot pirmajā dienā, lai ātrāk sasniegtu vienmērīgu koncentrāciju
- Invazīvās kandidozes - Kriptokokāls meningīts	Deva: 6 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
Uzturošā terapija kriptokokāla meningīta recidīvu profilaksei bērniem, kam ir augsts atkārtotās risks	Deva: 6 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
- <i>Candida</i> izraisītu infekciju profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti	Deva: 3 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no izraisītās neitropēnijas pakāpes un ilguma (skatīt devas pieaugušajiem)

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem):

Atkarībā no svara un attīstības atbilstoši vecumam, ārstam jāizvērtē, kuras devas (pieaugušo vai bērnu) ir visatbilstošākās. Klīniskie dati uzrāda, ka bērniem ir augstāks flukonazola klīrenss, salīdzinot ar novērotajiem pieaugušajiem. 100, 200 un 400 mg deva pieaugušiem atbilst devai 3, 6 un 12 mg/kg, lai sasniegtu salīdzināmu sistēmisko iedarbību.

Dzimumorgānu kandidožu indikācijām drošums un efektivitāte pediatriskā populācijā vēl nav noskaidroti.

Pašlaik pieejamie dati par drošību citām pediatrikām indikācijām aprakstīti apakšpunktā 4.8. Ja pusaudžiem (12 līdz 17 gadus veciem) ir īpaši noteikta dzimumorgānu kandidožu ārstēšana, tad devas būs tādas pašas kā pieaugušajiem.

Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 27 dienām):

Jaundzimušiem flukonazols izdalās lēnām. Ir pieejami daži farmakokinētiskie dati, kas pamato devas jaundzimušajiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Vecuma grupa	Devas	Rekomendācijas
Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 14 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 72 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 72 stundām
Jaundzimušie (vecumā no 15 līdz 27 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 48 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 48 stundām

Lietošanas veids

Diflucan var lietot gan iekšķīgi, gan intravenozi. Ievadīšanas veids ir atkarīgs no slimnieka klīniskā stāvokļa. Pārejot no intravenoza ievadīšanas veida uz iekšķīgu vai otrādi, zāļu dienas deva nav jāmaina.

Kapsulas jānorij veselas neatkarīgi no ēdienreizes.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kas saistīta ar radniecīgiem azola savienojumiem, vai pret jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Vienlaicīga terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri saņem Diflucan atkārtotās devās 400 mg dienā un vairāk, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem par atkārtotu devu mijiedarbību. Pacienti, kuri ārstējas ar flukonazolu, nedrīkst vienlaicīgi lietot citas zāles, kas pagarina QT intervālu un tiek metabolizētas ar enzīma P450 (CYP) 3A4 palīdzību, kā cisaprīdu, astemizolu, pimoīdu, hinidīnu un eritromicīnu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tinea capitis

Ir pētījumi par flukonazola ārstēšanu *tinea capitis* gadījumos bērniem. Tika pierādīts, ka flukonazols nav pārāks par grizeofulvīnu, un vispārējā efektivitāte bija mazāka nekā 20%. Tāpēc Diflucan nevajadzētu lietot *tinea capitis* ārstēšanai.

Kriptokokoze

Par efektivitāti flukonazola ārstēšanā, kad kriptokokoze ir radusies citās vietās (piemēram, plaušu un ādas kriptokokoze), pierādījumi ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Dziļas endēmiskas mikoze

Pierādījumi par flukonazola efektivitāti, ārstējot endēmisko mikožu citas formas, piemēram, *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* un *histoplasmosis*, ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Nieru un urīnizvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir nieru disfunkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu un žults izvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi

Ar Diflucan lietošanu retos gadījumos saista toksisku aknu bojājumu, ieskaitot letālus gadījumus, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām. Gadījumos, kad flukonazola lietošana saistīta ar hepatotoksicitāti, nebija nepārprotamas saistības ar dienas devu, terapijas ilgumu, pacienta dzimumu vai vecumu. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientus, kuriem flukonazola lietošanas laikā rodas izmaiņas aknu funkciju testos, rūpīgi jāuzrauga, lai pārliedzinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi. Pacients jābrīdina par simptomiem, kas var smagi ietekmēt aknu darbību (it sevišķi, astēnija, anoreksija, pastāvīgi slikta dūša, vemšana un dzelte). Tādā gadījumā ārstēšana ar flukonazolu jāpārtrauc nekavējoties, un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Kardiovaskulārā sistēma

Daži azoli, ieskaitot flukonazolu, tiek saistīti ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG). Novērojumos zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuri saņēmuši Diflucan, ļoti reti bijuši QT pagarinājuma un *torsade de pointes* gadījumi. Šie ziņojumi ietvēra ļoti slimus pacientus ar vairākiem blakus riska faktoriem, tādiem kā strukturāla sirds slimība, elektrolītu disbalanss un līdztekus lietotas zāles, kas varētu būt kā veicinošs faktors.

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir šādi iespējami proaritmiski stāvokļi. Vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Halofantrīns

Halofantrīns ieteicamās terapeitiskās devās pagarina QTc intervālu, un tas ir CYP3A4 substrāts. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dermatoloģiskas reakcijas

Lietojot flukonazolu, pacientiem reti attīstās eksfoliatīvas ādas izmaiņas, tādas kā Stīvensa- Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS slimnieki ir vairāk predisponēti smagām ādas reakcijām uz daudziem medicīniskiem produktiem. Ja pacientiem, kuriem ar flukonazolu ārstē virspusējās sēnīšu infekcijas, veidojas izsitumi, turpmākā terapija ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja, ārstējot invazīvu vai sistēmisku kandidozi, parādās izsitumi uz ādas, pacients rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja attīstās bullozs ādas bojājums vai multiforma eritēma.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos novērota anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citohroms P450

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī CYP2C19 inhibitors. Jānovēro pacienti, kuri ārstējas ar Diflucan un līdztekus lieto zāles ar mazu terapeitiskās darbības platumu un kuras tiek metabolizētas ar CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Terfenadīns

Vienlaikus flukonazola lietošana devās, kas ir zemākas par 400 mg dienā, kopā ar terfenadīnu ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Palīgvielas

Kapsulas satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retiem iedzimtiem traucējumiem, kā galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta:

Cisapīds: ir bijuši ziņojumi par sirds darbības traucējumiem, ieskaitot *torsade de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un cisapīdu. Kontrolētā pētījumā novērots, ka vienlaicīga flukonazola lietošana 200 mg reizi dienā un cisapīda lietošana 20 mg četras reizes dienā izraisa

būtisku cisaprīda līmeņa pieaugumu plazmā un QTc intervāla pagarināšanos. Flukonazola lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Terfenadīns: tā kā konstatēti smagi sirds ritma traucējumi, kas saistīti ar QTc intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terfenadīnu un azola tipa pretsēnīšu līdzekļus, tika veikti mījiedarbības pētījumi. Vienā pētījumā, lietojot flukonazolu 200 mg dienā, netika pierādīta QTc intervāla pagarināšanās. Citā pētījumā, lietojot flukonazolu 400 mg un 800 mg dienā, tika pierādīts, ka, lietojot flukonazolu 400 mg dienā un vairāk vienlaicīgi ar terfenadīnu, ievērojami paaugstinās terfenadīna līmenis plazmā. Flukonazola lietošana devā 400 mg vai vairāk vienlaikus ar terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Lietojot flukonazolu devā, kas mazāka par 400 mg dienā, vienlaikus ar terfenadīnu, pacienta stāvoklis rūpīgi jānovēro.

Astemizols: flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana var samazināt astemizola klīrensu. Astemizola koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pimozīds: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar pimozīdu var kavēt pimozīda metabolismu. Rezultātā paaugstinātā pimozīda koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un pimozīda vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Hinidīns: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar hinidīnu var kavēt hinidīna metabolismu. Rezultātā paaugstinātā hinidīna koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un hinidīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Eritromicīns: flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās.

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Halofantrīns: Flukonazols var paaugstināt halofantrīna līmeni plazmā, jo tam ir inhibējoša iedarbība uz CYP3A4. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana prasa piesardzību un devas pielāgošanu:

Citu zāļu ietekme uz flukonazolu

Rifampicīns: flukonazola un rifampicīna vienlaikus lietošana samazina flukonazola AUC par 25% un plazmas izdalīšanās pusperiodu par 20%. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto rifampicīnu, būtu jāapsver flukonazola devas palielināšana.

Mījiedarbības pētījumos pierādīts, ka tad, kad perorāli lieto flukonazolu vienlaikus ar pārtiku, cimetidīnu, antacīdiem vai pēc kopējās ķermeņa apstarošana pie kaulu smadzeņu transplantācijas, netika novērota klīniski nozīmīgi flukonazola uzsūkšanās traucējumi.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī izozīma CYP2C19 inhibitors. Bez novērotās/dokumentētās mījiedarbības, kas aprakstīta tālāk, pastāv risks, ka plazmā var pieaugt arī citu, CYP2C9 un CYP3A4 metabolizēto savienojumu koncentrācija, ja tos lieto līdztekus flukonazolam. Tādēļ jābūt piesardzīgiem, izmantojot

šādas kombinācijas, un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola garā eliminācijas pusperioda dēļ enzīmus inhibējošais flukonazola efekts saglabājas vēl 4–5 dienas pēc tam, kad pārtraukta flukonazola lietošana (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: flukonazola (400 mg) un alfentanila (intravenozi 20 µg/kg) vienlaikus lietošanas laikā veselīgi brīvprātīgajiem alfentanila AUC₁₀ palielinājās 2 reizes, iespējamais mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija. Var būt nepieciešama alfentanila devas pielāgošana.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna efektu. Būtu jānosaka 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna līmenis, sākot kombinētu terapiju, un vienu nedēļu pēc tam. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfotericīns B: līdztekus ievadot flukonazolu un amfotericīnu B inficētām normālām pelēm un pelēm ar imūnsupresiju, sistēmiskas *C.albicans* infekcijas gadījumā iegūts neliels papildus antifungāls efekts, intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā mijiedarbība netika konstatēta, bet sistēmiskas *A.fumigatus* infekcijas gadījumā novērots abu preparātu antagonisms. Šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: pēcreģistrācijas pētījumu laikā iegūtās ziņas liecina, ka tāpat kā citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu gadījumā, lietojot flukonazolu vienlaicīgi ar varfarīnu, pagarinātā protrombīna laika dēļ novērotas asiņošanas (zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no kuņģa – zarnu trakta, hematūrija un melēna). Flukonazola un varfarīna vienlaicīgas lietošanas laikā protrombīna laiks bija pagarināts līdz 2 reizēm, iespējams, varfarīna metabolisma indukcijas dēļ caur CYP2C9. Pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus vienlaicīgi ar flukonazolu, rūpīgi jāseko protrombīna laikam. Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Benzodiazepīni (īsas darbības), piemēram, midazolāms, triazolāms: lietojot iekšķīgi kopā ar midazolāmu, flukonazols būtiski paaugstina midazolāma koncentrāciju un psihomotoros efektus. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 7,5 mg midazolāma lietošana perorāli palielināja midazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 3,7 reizes un 2,2 reizes. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 0,25 mg triazolāma lietošana perorāli dienā palielināja triazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 4,4 reizes un 2,3 reizes. Ir novērota triazolāma pastiprināta un ilgstoša ietekme pie vienlaicīgas ārstēšanas ar flukonazolu. Ja ar flukonazolu ārstētiem pacientiem nepieciešams vienlaicīgi lietot benzodiazepīnus, tad jāapsver iespēja samazināt benzodiazepīnu devu, un pacienti atbilstoši jānovēro.

Karbamazepīns: flukonazols inhibē karbamazepīna metabolismu, un novērots, ka karbamazepīna koncentrācija serumā pieaug par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes risks. Var būt nepieciešama karbamazepīna devas pielāgošana, vadoties pēc koncentrācijas mērījumiem/efekta.

Kalcija kanālu blokatori: dažus dihidropiridīna atvasinājumu grupas kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazolam piemīt spēja paaugstināt kalcija kanālu antagonistu sistēmisko iedarbību. Ieteicams bieži pārbaudīt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaikus lietojot flukonazolu (200 mg dienā) un celekoksibu (200 mg), celekoksiba C_{max} un AUC pieauga attiecīgi par 68% un 134%. Ja kombinē celekoksibu ar flukonazolu, var būt nepieciešama uz pusi mazāka celekoksiba deva.

Ciklofosfamīds: vienlaikus ārstējoties ar ciklofosfamīdu un flukonazolu, paaugstinās bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā. Šādu kombināciju var izmantot, ja pievērš uzmanību bilirubīna un kreatinīna līmeņa pieauguma iespējai.

Fentanils: ziņots par vienu nāves gadījumu fentanila intoksikācijas dēļ, iespējams, kas radies fentanila un flukonazola mijiedarbības rezultātā. Turklāt tika pierādīts veselīgi brīvprātīgajiem, ka flukonazols būtiski aizkavēja fentanila elimināciju. Paaugstinātā fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas

nomākumu. Tāpēc pacientus nepieciešams rūpīgi novērot iespējamā elpošanas nomākuma riska dēļ. Var būt nepieciešama fentanila devas pielāgošana.

HMG CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, piemēram, atorvastatīnu vai simvastatīnu, vai ar CYP2C9 starpniecību, piemēram, fluvastatīnu, pieaug miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja ir nepieciešama kombinēta terapija, jāseko, vai pacientam neparādās miopātijas un rabdomiolīzes simptomi, un jākontrolē kreatinīnkināzes līmenis. Ja ievērojami pieaug kreatinīnkināzes līmenis vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze, vai rodas aizdomas par miopātiju/ rabdomiolīzi, jāpārtrauc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana.

Imunosupresori (piemēram, ciklosporīns, everolims, sirolims un takrolims):

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Vienlaicīga 200 mg/dienā flukonazola un ciklosporīna (2,7 mg/kg/dienā) lietošana palielināja ciklosporīna AUC 1,8 reizes. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Everolims: lai arī nav *in vivo* un *in vitro* pētījumu, flukonazols var palielināt everolima koncentrāciju serumā caur CYP3A4 inhibīciju.

Sirolims: flukonazols palielina sirolima koncentrāciju plazmā, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz sirolima metabolismu ar CYP3A4 un P glikoproteīnu starpniecību. Šos līdzekļus var kombinēt, pielāgojot sirolima devu atkarībā no sirolima efekta/ koncentrācijas.

Takrolims: flukonazols var paaugstināt iekšķīgi lietotā takrolima koncentrāciju serumā līdz pat 5 reizēm, jo tas inhibē CYP3A4 mediēto takrolima metabolismu zarnās. Ievadot takrolimu intravenozi, būtiskas farmakokinētiskas pārmaiņas nav novērotas. Paaugstinātam takrolima līmenim var būt nefrotoksiska ietekme. Lietojot takrolimu iekšķīgi, deva jāsamazina atkarībā no takrolima koncentrācijas.

Losartāns: flukonazols inhibē losartāna pārvēršanos tā aktīvajā metabolītā (E-31 74), kurš nodrošina lielāko daļu antagonistiskā efekta attiecībā pret angiotensīna II receptoriem, kāds rodas ārstēšanās laikā ar losartānu. Pacientiem bieži jākontrolē asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var paaugstināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot flurbiprofēnu kopā ar flukonazolu, flurbiprofēna C_{max} un AUC bija, attiecīgi, par 23% un 81% augstāki nekā tad, ja flurbiprofēns tika lietots viens pats. Tāpat, ja flukonazols tika lietots kopā ar racēmisku ibuprofēnu (400 mg), farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] gadījumā C_{max} un AUC bija, attiecīgi, par 15% un 82% lielāki nekā tad, ja lietots tikai racēmiskais ibuprofēns viens pats.

Kaut nav īpaši pētīts, flukonazolam piemīt spēja paaugstināt citu CYP2C9 metabolizēto NPL (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma, diklofenaka) sistēmisko ekspozīciju. Tiek ieteikts sekot, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un NPL toksicitātes pazīmes. Var būt nepieciešama NPL devas pielāgošana.

Fenitoīns: flukonazols inhibē fenitoīna metabolismu aknās. Atkārtota, vienlaicīga 200 mg flukonazola un 250 mg fenitoīna lietošana intravenozi izraisa palielinātu AUC₂₄ par 75% un C_{min} par 128%. Ja nepieciešama kombinēta šo zāļu lietošana, jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā, lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes

Prednizons: ziņots par gadījumu, kad pacientam ar transplantētām aknām, kurš lietoja prednizonu, pārtraucot trīs mēnešus ilgu ārstēšanu ar flukonazolu, attīstījās akūta virsnieru garozas nepietiekamība.

Jādomā, ka flukonazola terapijas pārtraukšana izraisījusi pastiprinātu CYP3A4 aktivitāti, rezultātā pieaudzis prednizona metabolisms. Pacienti, kas ilgstoši ārstējas ar flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola terapijas izbeigšanas uzmanīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas nepietiekamības pazīmes.

Rifabutīns: flukonazols paaugstina rifabutīna koncentrāciju serumā, izraisot līdz pat 80% lielu rifabutīna AUC pieaugumu. Ir bijuši ziņojumi par uveītu pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un rifabutīnu. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem rifabutīnu un flukonazolu, ir rūpīgi jānovēro rifabutīna toksicitātes simptomi.

Sakvinavīrs: flukonazols, inhibējot CYP3A4 un P glikoproteīna mediēto sakvinavīra metabolismu aknās, palielina sakvinavīra AUC un C_{max} attiecīgi par aptuveni 50% un 55%. Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav pētīta un varētu būt izteiktāka. Var būt nepieciešama sakvinavīra devas pielāgošana

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: flukonazols paaugstina perorālo sulfonilurīnvielas atvasinājumu (hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds, tolbutamīds) plazmas eliminācijas pusperiodu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot flukonazolu kopā ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem, jāseko glikozes līmenim asinīs un atbilstoši jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājumu deva.

Teofilīns: placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā novērots, ka flukonazola lietošana pa 200 mg 14 dienas ilgi izraisīja teofilīna klīrensa samazināšanos plazmā vidēji par 18%. Pacienti, kuri lieto teofilīnu lielās devās vai kuriem citādi ir paaugstināts teofilīna toksicitātes risks, lietojot flukonazolu, rūpīgi jānovēro, lai agrīni diagnosticētu teofilīna intoksikācijas simptomus. Ja toksicitātes simptomi attīstās, tad jāmaina terapija.

Vinca alkaloidi: kaut nav pētīts, flukonazols var paaugstināt *Vinca* alkaloidu (piem., vinkristīna un vinblastīna) līmeni plazmā un izraisīt neirotokiskus efektus, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz CYP3A4.

A vitamīns: saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot kombinētu terapiju ar allo-trans-retinoīdskābi (A vitamīna skābes forma) un flukonazolu, attīstījās ar CNS saistītas nevēlamas blakusparādības cerebrāla pseidotumora veidā, kas izzuda pēc tam, kad pārtraukta flukonazola terapija. Šādu kombināciju var izmantot, taču jāņem vērā ar CNS saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās iespēja.

Vorikonazols (CYP2C9 UN CYP3A4 inhibitors): vienlaicīgi lietojot vorikonazolu (400 mg ik pēc 12 h vienu dienu, tad 200 mg ik pēc 12 h 2,5 dienas) un flukonazolu perorāli (400 mg pirmā dienā, tad 200 mg ik pēc 24 h 4 dienas), 8 veseliem vīriešiem radās palielināts C_{max} un vorikonazola AUC_τ par vidēji 57% (90% TI: 20%, 107%) un 79% (90% TI: 40%, 128%). Nav pierādīta mazāku devu un/vai vorikonazola un flukonazola frekvence, kas likvidētu šo ietekmi. Ja vorikonazols tiek lietots secīgi pēc flukonazola, tad sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, ir nepieciešama vorikonazola uzraudzība.

Zidovudīns: flukonazols palielina zidovudīna C_{max} un AUC, attiecīgi, par 84% un 75%, jo iekšķīgi lietotā zidovudīna klīrenss krītas par aptuveni 45%. Lietojot kopā ar flukonazolu, arī zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīnu un flukonazolu, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās ar zidovudīnu saistītas blakusparādības. Var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīskārši krusteniskā pētījumā 18 veseliem brīvprātīgajiem novērtēja 1200 mg iekšķīgi lietota azitromicīna vienreizējas devas iedarbību uz 800 mg iekšķīgi lietota flukonazola vienreizējas devas farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekmi uz azitromicīna farmakokinētiku. Nebija būtiskas farmakokinētiskas mijiedarbības starp flukonazolu un azitromicīnu.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: perorāla kombinēta hormonāla kontraceptīvā līdzekļa un daudzķārtējas flukonazola lietošana tika pētīta 2 farmakokinētiskos pētījumos. Pētījumā, lietojot 50 mg

flukonazola, netika novērota būtiska ietekme uz hormonu līmeni, taču, lietojot zāles pa 200 mg dienā, novēroja AUC pieaugumu etinilestradiolam par 40% un levonorgestrēlam par 24%. Tas liecina, ka daudzkārtēja flukonazola lietošana minētajās devās nevarētu ietekmēt perorālā kombinētā pretapaugļošanās līdzekļa efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par vairākiem simptomiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli. Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālijām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinostozi), kuru mātēm ārstēja kokcidioidomikozi (*coccidioidomycosis*) 3 vai vairākus mēnešus ar lielām (400- 800 mg/dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroti teratogēni efekti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Flukonazolu standarta devās grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav skaidri pamatota nepieciešamība.

Flukonazolu lielās devās un/ vai ilgstoši grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot smagas vai potenciāli letālas sēnīšu infekcijas formas.

Zīdīšanas periods

Flukonazols mātes pienā nonāk mazākā koncentrācijā nekā plazmā. Bērna barošanu ar krūti var turpināt pēc vienreizējas 200 mg vai mazākas flukonazola standarta devas. Bērna zīdīšana nav ieteicama pēc atkārtotas vai lielākas flukonazola devas lietošanas.

Fertilitāte

Flukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu Diflucan ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni vai krampjiem (skatīt apakšpunktu 4.8) Diflucan lietošanas laikā un šo simptomu gadījumā jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk (>1/10) ziņotās blakusparādības ir galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un izsitumi.

Diflucan terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija

Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Miegainība, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji, parestēzija, reibonis, izmainīta garšas sajūta	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi		<i>Vertigo</i>	
Sirds funkcijas traucējumi			<i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4), pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4)
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, meteorisms, sausa mute	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	Holestāze (skatīt apakšpunktu 4.4), dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)	Aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulāra nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulārs bojājums (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4)	Medikamentozī izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4), nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4), nieze, pastiprināta svīšana	Toksiska epidermāla nekrolīze, (skatīt apakšpunktu 4.4), Stīvensa-Džonsona sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4), akūta vispārēja eksantematoza pustuloze (skatīt apakšpunktu 4.4), ekfoliatīvs dermatīts, angioneirotiskā tūska, sejas tūska, alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nogurums, savārgums, nespēks, drudzis	

Pediatriskā populācija

Pediatrisku klīnisko pētījumu laikā, izņemot indikāciju „ģenitāliju kandidoze”, novērotās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kā arī to biežums būtiski neatšķīrās no novērotā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par flukonazola pārdozēšanas gadījumiem, kas izpaužas ar halucinācijām un paranoīdu uzvedību vienlaicīgi.

Zāles pārdozēšanas gadījumā jāapsver simptomātiska ārstēšana (ja nepieciešams, veicot palīgpasākumus un kuņģa skalošanu).

Tā kā flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu, forsēta diurēze var paātrināt zāļu elimināciju. Pēc trīs stundu hemodialīzes flukonazola koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ klasifikācija

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC01

Darbības veids

Flukonazols ir triazola pretsēnīšu līdzeklis. Tā galvenais darbības veids ir ar sēnīšu citohroma P 450 inhibīcijas starpniecību 14 alfa-lanosterīna demetilēšana, kas ir būtisks solis sēnīšu ergosterola biosintēzē. 14 alfa-metil sterīnu uzkrāšana korelē ar turpmāko ergosterola zaudēšanu sēnīšu šūnu membrānā, un var būt atbildīga par flukonazolu pretsēnīšu aktivitāti. Ir pierādīts, ka flukonazolam ir daudz selektīvāka iedarbība uz sēnīšu citohroma P 450 enzīmiem, nekā dažādu zīdītāju citohroma P 450 enzīmu sistēmām.

Lietojot flukonazolu pa 50 mg dienā līdz 28 dienām ilgi, nav novērota ietekme uz testosterona koncentrāciju plazmā vīriešiem vai steroīdu koncentrāciju sievietēm reproduktīvā vecumā. Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem flukonazola lietošanai 200 līdz 400 mg dienā nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulējošu atbildi. Mijiedarbības pētījumi ar antipirīnu liecina, ka flukonazola 50 mg vienas vai vairāku devu lietošana neietekmē tā metabolismu.

Jutīgums *in vitro*

In vitro flukonazols uzrāda pretsēnīšu aktivitāti pret lielāko daļu klīniski kopējām *Candida* sugām (ieskaitot *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ir plašas jutīguma robežas, bet *C. krusei* ir izturīgs pret flukonazolu.

Flukonazols arī uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Cryptococcus neoformans* un *Cryptococcus gattii*, kā arī pret endēmiskām formām *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* un *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/ FD attiecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pastāv savstarpēja saistība starp MIK vērtību un efektivitāti attiecībā pret *Candida spp.* izraisītu eksperimentālo mikozi. Klīniskos pētījumos ir gandrīz 1:1 lineāra attiecība starp AUC un flukonazola devu. Ir arī tieša, kaut nepilnīga saistība starp AUC vai devu un veiksmīgu klīniskās atbildes reakciju mutes kandidozes un mazākas pakāpes kandidēmijas ārstēšanu. Tāpat mazāk iespējams ir izārstēt infekcijas, ko izraisa celmi ar lielāku flukonazola MIK.

Rezistences mehānisms (-i)

Candida spp. ir izveidojusies virkne rezistences mehānismu pret azola tipa pretsēnīšu līdzekļiem. Sēnīšu celmiem, kuriem ir izveidojies viens vai vairāki no šiem rezistences mehānismiem, ir zināma

augsta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) pret flukonazolu, kas nelabvēlīgi ietekmē efektivitāti *in vivo* un klīniski.

Ir bijuši ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans*, un kas bieži vien nav jutīgas pret flukonazolu (piemēram, *Candida krusei*). Šādos gadījumos var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

Robežlielumi (saskaņā ar EUCAST)

Balstoties uz farmakokinētikas / farmakodinamikas (FK / FD) datu analīzi, EUCAST AFST (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas Pretsēnīšu uzņēmības pārbaudes apakškomiteja) ir noteikusi robežlielumus *Candida* sugu jutīgumam *in vitro* un klīniskai atbildes reakcijai pret flukonazolu (*EUCAST Fluconazole rational document (2007)- version 2*). Šie robežlielumi ir sadalīti kā ar sugām nesaistīti robežlielumi, kas ir noteikti galvenokārt pamatojoties uz FK/FD datiem un ir neatkarīgi no MIK izklīdes starp specifiskām sugām, un ar tām sugām saistīti robežlielumi, kuras visbiežāk ir saistītas ar cilvēku inficēšanos. Šie robežlielumi ir norādīti šajā tabulā:

Pretsēnīšu līdzeklis	Ar sugām saistīti robežlielumi (J≤/R>)					Ar sugām nesaistīti robežlielumi ^A J≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazols	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

J = Jutīgs, R = Rezistents

A = Ar sugām nesaistīti robežlielumi galvenokārt noteikti pamatojoties uz FK/FD datiem un nav atkarīgi no MIK izklīdes starp specifiskām sugām.

-- = Jutīguma pārbaude nav rekomendēta, jo sugas ir slikts mērķis terapijai ar šīm zālēm.

IE = Nav pietiekošu pierādījumu, ka attiecīgās sugas ir labs mērķis terapijai ar šīm zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas pēc intravenozas ievadīšanas vai iekšķīgas lietošanas.

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols labi uzsūcas, un tā koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90%, salīdzinot ar līmeni, kas iegūts pēc intravenozas ievadīšanas. Vienlaikus uztura lietošana neietekmē perorālo uzsūkšanos. Tukšā dūšā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1,5 stundu pēc devas lietošanas. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Deviņdesmit procentu vienmērīgs līmenis plazmā tiek sasniegts 4.- 5. dienā, lietojot atkārtoti vienreiz dienā. Piesātinošās devas lietošana (1. dienā), kas ir divreiz lielāka nekā dienas deva, 90% vienmērīgu koncentrāciju plazmā sasniedz 2.dienā.

Izplatīšanās

Šķīstamais izplatīšanās tilpums aptuveni atbilst kopējam ķermeņa ūdens daudzumam. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema (11-12%).

Flukonazols labi iekļūst visos pētītajos ķermeņa šķidrums. Flukonazola līmenis siekalās un krēpās ir līdzīgs līmenim plazmā. Pacienti ar sēnīšu meningītu flukonazola līmenis cerebrospinalajā šķidrumā ir aptuveni 80% no attiecīgās koncentrācijas plazmā.

Augstāka flukonazola koncentrācija nekā serumā ir sasniegta ādā - epidermas virsējā slānī (*stratum corneum*), epidermā - dermā un sviedru dziedzeros. Flukonazols uzkrājas epidermas virsējā slānī. Lietojot flukonazolu pa 50 mg vienu reizi dienā, tā koncentrācija pēc 12 dienām bija 73 µg/g, un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas koncentrācijas bija vēl 5,8 µg/g. Pēc 150 mg devas vienu reizi

nedēļā, flukonazola koncentrācija epidermas virsējā slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas joprojām bija 7,1 µg /g.

Flukonazola koncentrācija nagos pēc 4 mēnešu lietošanas pa 150 mg vienu reizi nedēļā bija 4,05 µg/g veselos nagos un 1,8 µg/g slimos nagos, un flukonazols bija nosakāms nagu paraugos vēl 6 mēnešus pēc terapijas beigām.

Biotransformācija

Flukonazols tiek metabolizēts tikai nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioaktīvās devas tiek izvadīti ar urīnu izmainītā veidā. Flukonazols ir selektīvs izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors (skatīt apakšpunktu 4.5). Flukonazols ir arī izoenzīma CYP2C19 inhibitors.

Izdalīšanās

Flukonazola plazmas izdalīšanās pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, apmēram 80% no ievadītās devas parādās urīnā neizmainītā veidā. Flukonazola klīrenss ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Nav pierādījumu par cirkulējošiem metabolītiem.

Garš plazmas izdalīšanās pusperiods ir pamats vienreizējas devas lietošanai maksts kandidozes gadījumā, lietošanai vienreiz dienā un vienu reizi nedēļā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ <20 ml/min) eliminācijas pusperiods pieaug no 30 līdz 98 stundām. Tā rezultātā ir nepieciešama devas samazināšana. Flukonazolu var izvadīt ar hemodialīzi un mazākā mērā ar peritoneālo dialīzi. Pēc trim stundām hemodialīzes seansa apmēram 50% no flukonazola ir izvadīts no asinīm.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētiskie dati ir novērtēti 113 bērniem 5 pētījumos; 2 vienreizējas devas pētījumos, 2 vairāku devu pētījumos un pētījumā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem. Viena pētījuma dati nav interpretējami pētījuma laikā veikto formulēšanas izmaiņu dēļ. Papildus dati tika iegūti no līdzjūtības pētījumiem.

Pēc flukonazola ievadīšanas devā 2-8 mg /kg bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 15 gadiem, tika konstatēts AUC 38 µg.h/ml uz vienu 1 mg/kg devas vienību. Vidējais flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods svārstās robežās no 15 līdz 18 stundām, un sadalījuma tilpums pēc vairākkārtējām devām bija aptuveni 880 ml/kg. Augstāks flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods (aptuveni 24 stundas) tika konstatēts pēc vienreizējas devas. Tas ir salīdzināms ar flukonazola plazmas eliminācijas pusperiodu pēc vienreizējas devas 3 mg/kg iv ievadīšanas bērniem vecumā no 11 dienām līdz 11 mēnešiem. Izklīdes tilpums šajā vecuma grupā bija aptuveni 950 ml/kg.

Flukonazola lietošanā jaundzimušajiem pieredze ir ierobežota tikai ar farmakokinētiskiem pētījumiem priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. 12 priekšlaicīgi jaundzimušajiem ar vidējo grūtniecības ilgumu apmēram 28 nedēļas vidējais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 24 stundas (robežās no 9- 36 stundām) un vidējais dzimšanas svars bija 0,9 kg (diapazons no 0,75 līdz 1,10 kg). Septiņiem pacientiem pabeidza protokolu; visas piecas flukonazola 6 mg/kg intravenozas infūzijas devas tika ievadītas ik pēc 72 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods bija 74 stundas (robežās 44-185) 1. dienā, kas ar laiku samazinājās vidēji līdz 53 (robežās 30-131) 7. dienā un 47 (robežās 27-68) 13. dienā. Zemlīknes (mikrogrami.h/ml) laukums 1.dienā bija 271 (robežās 173- 385) un palielinājās līdz vidējam lielumam 490 (robežās 292 -734) 7. dienā un samazinājās vidēji līdz 360 (robežās 167-566) 13.dienā. Izplatīšanās tilpums (ml/kg) bija 1183 (robežās 1070-1470) 1.dienā un ar laiku palielinājās vidēji līdz 1184 (robežās 510-2130) 7. dienā un 1328 (robežās 1040-1680) 13.dienā.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Farmakokinētikas pētījums tika veikts 22 pacientiem, 65 gadus veciem vai vecākiem, kuri saņēma vienreizēju 50 mg iekšķīgu flukonazola devu. Desmit no šiem pacientiem vienlaikus saņēma diurētiskus līdzekļus. C_{max} bija 1,54 g/ml un notika 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais AUC

bija $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 46,2 stundas. Šie farmakokinētiskie dati ir augstāki nekā attiecīgie dati veseliem jauniem, brīvprātīgiem vīriešiem. Diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana būtiski neizmainīja AUC vai C_{max} . Bez tam kreatinīna klīrenss ($74 \text{ ml}/\text{min}$), procentuālais ar urīnu neizmainītā veidā izvadīto zāļu daudzums (0-24 stundas, 22%) un flukonazola nieru klīrenss ($0,124 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$) veciem cilvēkiem kopumā bija zemāks nekā jaunākiem brīvprātīgajiem. Tādējādi flukonazola dispozicijas izmaiņas gados vecākiem cilvēkiem ir saistītas ar samazinātu nieru funkciju šai grupai.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Iedarbība neklīniskajos pētījumos tika novērota tikai pie ekspozīcijas, kas pārsniedza iedarbību uz cilvēku, norādot mazu saistību ar klīnisko lietošanu.

Kancerogēnēze

Flukonazols neuzrādīja iespējamu kancerogēnu iedarbību pelēm un žurkām, lietojot to iekšķīgi 24 mēnešus devās pa 2,5, 5 vai $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dienā}$ (aptuveni 27 reizes pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem). Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar 5 un $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dienā}$, biežāk tika novērota hepatocelulāra adenoma.

Reproduktīvā toksicitāte

Flukonazols neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu auglību, ārstējot iekšķīgi ar dienas devu pa 5, 10 vai $20 \text{ mg}/\text{kg}$ vai parenterāli ar dienas devu 5, 25 vai $75 \text{ mg}/\text{kg}$.

Iedarbība uz augli nebija, lietojot devās pa 5 vai $10 \text{ mg}/\text{kg}$; pastiprinātas augļa anatomiskās izmaiņas (kā papildus ribas, nieru blodiņas dilatācija) un aizkavēta pārkaulošanās tika novērota pie 25 un $50 \text{ mg}/\text{kg}$ un lielākām devām. Devās no $80 \text{ mg}/\text{kg}$ līdz $320 \text{ mg}/\text{kg}$ žurkām tika novērota pastiprināta embrioletalitāte un tādas augļa anomālijas, kā nelīdzenas ribas, aukslēju šķeltne un patoloģiska galvaskausa sejas daļas pārkaulošanās.

Dzemdību sākums tika nedaudz aizkavēts pie iekšķīgas devas $20 \text{ mg}/\text{kg}$, un dažām mātītēm tika novērotas grūtas vai ilgas dzemdības, ievadot zāles intravenozi devās pa $20 \text{ mg}/\text{kg}$ un $40 \text{ mg}/\text{kg}$. Lietojot šādās devās, dzemdību traucējumi izpaudās ar nedaudz palielinātu nedzīvi dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu jaundzimušo izdzīvošanu. Šāda iedarbība uz dzemdību iznākumu ir saistīta ar sugām raksturīgu estrogēnu - flukonazols lielās devās samazina tā daudzumu. Šādas hormonu izmaiņas netika novērotas ar flukonazolu ārstētām sievietēm (skatīt apakšpunktu 5.1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Nātrijs laurilsulfāts

Kapsulas apvalka sastāvs:

50 mg kapsulas

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Patentzilais V (E131)

100 mg kapsulas
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Eritrozīns (E127)
Patentzilais V (E131)

150 mg kapsulas
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Patentzilais V (E131)

200 mg kapsulas
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Eritrozīns (E127)
Indigokarmīns (E132)

Uzdrukas tinte:

Šellaka (glazūra), melnais dzelzs oksīds, N-butilspirts, dehidratēts spirts, attīrīts ūdens, propilēnglikols, rūpnieciskais metilspirts, izopropilspirts, koncentrēts amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

50 mg un 150 mg kapsulas: caurspīdīgi PVH blisteru iepakojumi vai balti necaurspīdīgi PVH/PVDH blisteru iepakojumi ar alumīnija foliju otrā pusē.

100 mg un 200 mg kapsulas: caurspīdīgi PVH blisteru iepakojumi vai balti necaurspīdīgi PVH blisteru iepakojumi ar alumīnija foliju otrā pusē.

Katrs iepakojums satur 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 vai 500 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {Dalībvalsts/Aģentūra} mājas lapā
[Aizpilda nacionāli].

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg flukonazola (fluconazolum).

Palīgviela: katrs mililitrs satur arī 0,1334 g saharozes un 0,9635 g glicerīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums, kura viskozitāte ir lielāka nekā ūdenim.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Diflucan ir indicēts šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.1).

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem:

- Kriptokokāla meningīta ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Kokcidioidomikozes ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Invazīvās kandidozes ārstēšanai
- Glotādu kandidozes ārstēšanai, ieskaitot orofaringeālu, ezofageālu kandidozi, kandidūriju un hronisku ādas un glotu kandidozi
- Hroniskas mutes dobuma atrofiskas kandidozes ārstēšanai (saistīta ar zobu protēžu lietošanu), ja zobu higiēna un lokālā ārstēšana ir nepietiekama
- Vaginālās kandidozes ārstēšanai, akūta un hroniski recidivējoša forma; kad nav piemērota lokālā ārstēšana
- Kandidozā balanīta ārstēšanai, kad nav piemērota lokālā ārstēšana
- Ādas sēnīšu infekciju ārstēšanai, ieskaitot *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* un ādas kandidozi, kad tiek rekomendēta sistēmiskā terapija
- *Tinea unguium* (onihomikoze) ārstēšanai, ja nav piemērotas alternatīvas terapijas

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem profilaksei šādos gadījumos:

- Pacienti ar kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtotās infekcijas risks
- HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts , orofaringeālu vai ezofageālu kandidožu recidīvu gadījumu risks
- Profilaktiski, lai samazinātu vaginālās kandidozes recidīvu biežumu (4 vai vairāk epizodes gadā)
- Kandidožu infekciju profilaksei pacientiem ar ilgstošu neitropēniju (piemēram, pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kas saņem ķīmijterapiju vai pacientiem, kuriem tiek veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (skatīt apakšpunktu 5.1)).

Diflucan ir indicēts jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem, vecumā no 0 līdz 17 gadiem:

Diflucan lieto gļotādu kandidozes (orofaringeālas, ezofageālas) ārstēšanai, invazīvas kandidozes un kriptokoku meningīta ārstēšanai, un sēnīšu infekciju profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti. Diflucan var lietot kā uzturošu terapiju bērniem, lai novērstu kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtšanās risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Terapiju var uzsākt, pirms ir iegūti mikoloģiskie rezultāti, kā arī citi laboratorie izmeklējumi. Kad rezultāti ir zināmi, terapija ir jāpieskaņo atbilstoši tiem.

Jāņem vērā ārstēšanas vadlīnijas par atbilstošu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Izvēloties devu, jāņem vērā sēnīšu infekcijas raksturs un smaguma pakāpe. Infekciju ārstēšana, kur nepieciešama daudzkārtēja zāļu lietošana, jāturpina līdz klīniskai un laboratoriskai sēnīšu infekcijas aktīvās stadijas izzušanai. Neadekvāts ārstēšanas ilgums var izraisīt aktīvās infekcijas recidīvu.

Pieaugušie:

Indikācijas		Devas	Ārstēšanas ilgums
Cryptococcosis	- Kriptokoku meningīta ārstēšana	Piesātināšā deva: 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 200 mg līdz 400 mg dienā	Parasti vismaz 6 līdz 8 nedēļas. Dzīvību apdraudošu infekciju gadījumos dienas deva var tikt palielināta līdz 800 mg.
	- Uzturošā terapija, lai novērstu kriptokoku izraisītu slimību recidīvus pacientiem ar paaugstinātu atkārtšanās risku	200 mg dienā	Ilgstoši pa 200 mg dienā
Coccidioidomycosis		200 mg līdz 400 mg	11 līdz 24 mēneši vai ilgāk, atkarībā no pacienta. Dažu infekciju, it īpaši meningeālo slimību gadījumos, var apsvērt dienas devu 800 mg.
Invazīvā kandidoze un citu sēnīšu infekcijas		Piesātināšā deva: 800 mg 1. dienā Uzturošā deva: 400 mg dienā	Kopumā ieteicamais kandidēmijas ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas pēc pirmajiem negatīvajiem asins kultūras rezultātiem un ar kandidēmiju saistīto simptomu un pazīmju atrisināšanos.

Gļotādu kandidozes ārstēšana	- Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	7 līdz 21 diena (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Ezofageāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	14 līdz 30 dienas (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Kandidūrija	200 mg līdz 400 mg dienā	7 līdz 21 diena. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Hroniska atrofiska kandidoze	50 mg dienā	14 dienas
	- Hroniska gļotādu kandidoze	50 mg līdz 100 mg dienā	Līdz 28 dienām. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar smagām infekcijām vai nopietni traucētu imunitāti un infekciju.
Gļotādu kandidozes recidīvu profilakse ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts recidīvu attīstīšanās risks	- Orofaringeāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
	- Ezofageāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
Ģenitāliju kandidoze	- Akūta vagināla kandidoze - Kandidozs balanīts	150 mg	Vienreizēja deva
	- Vaginālās kandidozes recidīvu profilakse un ārstēšana (4 un vairāk epizodes gadā).	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), kam seko uzturošā deva 150 mg vienreiz nedēļā.	Uzturošā deva: 6 mēneši.

Dermatomikožu ārstēšana	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infekcijas	150 mg vienreiz nedēļā vai 50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas, <i>tinea pedis</i> ārstēšana var ilgt līdz 6 nedēļām.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg līdz 400 mg vienreiz nedēļā	1 līdz 3 nedēļas
		50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg vienreiz nedēļā	Ārstēšana jāturpina, līdz inficētais nags ir nomainījies (tā vietā ir izaudzis neinficēts nags). Roku un kāju pirkstu nagu atjaunošanās normāli notiek attiecīgi 3-6 un 6-12 mēnešu laikā. Tomēr augšanas ātrums ir individuāli atšķirīgs un atkarīgs arī no vecuma. Dažreiz pēc veiksmīgas ilgstošas ārstēšanas nagu forma var būt izkropļota.
Sēnīšu infekciju profilakse pacientiem ar ilgstošu neitropēniju		200 mg līdz 400 mg	Terapija jāuzsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākuma un jāturpina vēl 7 dienas pēc neitrofilu skaita atjaunošanās virs 1000/mm ³ .

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkciju traucējumiem (skatīt „*Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*”).

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama. Lietojot flukonazolu atkārtoti, pacientiem (iekaitot pediatriko populāciju) ar nieru funkciju traucējumiem, jāsaņem sākuma deva no 50 mg līdz 400 mg, atkarībā no indikācijai ieteicamās dienas devas. Pēc sākotnējās piesātinošās devas dienas deva (atbilstoši indikācijai) jāmaina atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts tabulā:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Procenti no ieteicamās devas daudzuma
>50	100%
≤50 (bez dialīzes)	50%
Regulāra dialīze	100% pēc katras dialīzes

Pacientiem, kuriem veic dialīzi regulāri, jāsaņem 100% no ieteicamās devas pēc katras dialīzes. Dienās, kad neveic dialīzi, pacientiem jāsaņem samazināta deva, ņemot vērā kreatinīna klīrensu.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ flukonazols ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir aknu disfunkcija (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pediātriskā populācija

Pediātriskā populācijā nedrīkst pārsniegt maksimālo dienas devu 400 mg.

Tāpat kā līdzīgām infekcijām pieaugušiem, terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskas un mikoloģiskās atbildes. Diflucan tiek lietots kā vienreizēja dienas deva.

Pediātriskiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem lietošanu skatīt „*Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem*”. Flukonazola farmakokinētika pediātriskiem pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta (Par jaundzimušiem, kuriem bieži tiek novērots nieru brieduma trūkums, skatīt tālāk).

Zīdaiņi, mazi bērni un bērni (vecumā no 28 dienām līdz 11 gadiem):

Indikācija	Devas	Rekomendācijas
- Ģlotādu kandidoze	Sākuma deva: 6 mg/kg Uzturošā deva: 3 mg/kg dienā	Sākuma devu var izmantot pirmajā dienā, lai ātrāk sasniegtu vienmērīgu koncentrāciju
- Invazīvās kandidozes - Kriptokokāls meningīts	Deva: 6 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
Uzturošā terapija kriptokokāla meningīta recidīvu profilaksei bērniem, kam ir augsts atkārtotās risks	Deva: 6 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
- <i>Candida</i> izraisītu infekciju profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti	Deva: 3 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no izraisītās neitropēnijas pakāpes un ilguma (skatīt devas pieaugušajiem)

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadu vecumam):

Atkarībā no svara un attīstības atbilstoši vecumam, ārstam jāizvērtē, kuras devas (pieaugušo vai bērnu) ir visatbilstošākās. Klīniskie dati uzrāda, ka bērniem ir augstāks flukonazola klīrenss salīdzinot ar novērotiem pieaugušiem. 100, 200 un 400 mg deva pieaugušiem atbilst devai 3, 6 un 12 mg/kg, lai sasniegtu salīdzināmu sistēmisko iedarbību.

Dzimumorgānu kandidožu indikācijām drošums un efektivitāte pediātriskā populācijā vēl nav noskaidroti. Pašlaik pieejamie dati par drošību citām pediātriskām indikācijām aprakstīti apakšpunktā 4.8. Ja pusaudžiem (12 līdz 17 gadus veciem) ir īpaši noteikta dzimumorgānu kandidožu ārstēšana, tad devas būs tādas pašas kā pieaugušajiem.

Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 27 dienām):

Jaundzimušiem flukonazols izdalās lēnām. Ir pieejami daži farmakokinētiskie dati, kas pamato devas jaundzimušiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Vecuma grupa	Devas	Rekomendācijas
Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 14 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 72 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 72 stundām
Jaundzimušie (vecumā no 15 līdz 27 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 48 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 48 stundām

Lietošanas veids

Diflucan var lietot gan iekšķīgi, gan intravenozi. Ievadīšanas veids ir atkarīgs no slimnieka klīniskā stāvokļa. Pārejot no intravenoza ievadīšanas veida uz iekšķīgu vai otrādi, zāļu dienas deva nav jāmaina.

Diflucan var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem radniecīgiem azola savienojumiem vai pret jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Vienlaicīga terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri saņem Diflucan atkārtotās devās 400 mg dienā un vairāk, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem par atkārtotu devu mijiedarbību. Pacienti, kuri ārstējas ar flukonazolu, nedrīkst vienlaicīgi lietot citas zāles, kas pagarina QT intervālu un tiek metabolizētas ar enzīma P450 (CYP) 3A4 palīdzību, kā cisapīdu, astemizolu, pimoīdu, hinidīnu un eritromicīnu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tinea capitis

Ir pētījumi par flukonazola ārstēšanu *tinea capitis* gadījumos bērniem. Tika pierādīts, ka flukonazols nav pārāks par grizeofulvīnu, un vispārējā efektivitāte bija mazāka nekā 20%. Tāpēc Diflucan nevajadzētu lietot *tinea capitis* ārstēšanai.

Kriptokokoze

Par efektivitāti flukonazola ārstēšanā, kad kriptokokoze ir radusies citās vietās (piemēram, plaušu un ādas kriptokokoze), pierādījumi ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Dziļas endēmiskas mikoze

Pierādījumi par flukonazola efektivitāti, ārstējot endēmisko mikožu citas formas, piemēram, *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* un *histoplasmosis*, ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Nieru un urīnizvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir nieru disfunkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu un žults izvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi

Ar Diflucan lietošanu retos gadījumos saista toksisku aknu bojājumu, ieskaitot letālus gadījumus, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām. Gadījumos, kad flukonazola lietošana saistīta ar hepatotoksicitāti, nebija nepārprotamas saistības ar dienas devu, terapijas ilgumu, pacienta dzimumu vai vecumu. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientus, kuriem flukonazola lietošanas laikā rodas izmaiņas aknu funkciju testos, rūpīgi jāuzrauga, lai pārliecinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi. Pacients jābrīdina par simptomiem, kas var

smagi ietekmēt aknu darbību (it sevišķi astēnija, anoreksija, pastāvīgi slikta dūša, vemšana un dzelte). Tādā gadījumā ārstēšana ar flukonazolu jāpārtrauc nekavējoties, un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Kardiovaskulārā sistēma

Daži azoli, ieskaitot flukonazolu, tiek saistīti ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG). Novērojumos pēc pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuri saņēmuši Diflucan, ļoti reti bijuši QT pagarinājuma un *torsade de pointes* gadījumi. Šie ziņojumi ietvēra ļoti slimus pacientus ar vairākiem blakus riska faktoriem, tādiem kā strukturāla sirds slimība, elektrolītu disbalanss un līdztekus lietotas zāles, kas varētu būt kā veicinošs faktors.

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir šādi iespējami proaritmiski stāvokļi. Vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Halofantrīns

Halofantrīns ieteicamās terapeitiskās devās pagarina QTc intervālu un tas ir CYP3A4 substrāts. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dermatoloģiskas reakcijas

Lietojot flukonazolu, pacientiem reti attīstās eksfoliatīvas ādas izmaiņas, tādas kā Stīvensa- Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS slimnieki ir vairāk predisponēti smagām ādas reakcijām uz daudziem medicīniskiem produktiem. Ja pacientiem, kuriem ar flukonazolu ārstē virspusējās sēnīšu infekcijas, veidojas izsitumi, turpmākā terapija ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja, ārstējot invazīvu vai sistēmisku kandidozi, parādās izsitumi uz ādas, pacients rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja attīstās bullozs ādas bojājums vai multiforma eritēma.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos novērota anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citohroms P450

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī CYP2C19 inhibitors. Jānovēro pacienti, kuri ārstējas ar Diflucan un līdztekus lieto zāles ar mazu terapeitiskās darbības platumu un kuras tiek metabolizētas ar CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Terfenadīns

Vienlaikus flukonazola lietošana devās, kas ir zemākas par 400 mg dienā, kopā ar terfenadīnu ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Palīgvielas

Diflucan šķīdums iekšķīgai lietošanai satur glicerīnu. Glicerīns var izraisīt galvassāpes, gremošanas traucējumus un caureju (skatīt apakšpunktu 4.8).

Diflucan šķīdums iekšķīgai lietošanai satur saharozi. Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta:

Cisaprīds: ir bijuši ziņojumi par sirds darbības traucējumiem, ieskaitot *torsade de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un cisaprīdu. Kontrolētā pētījumā novērots, ka vienlaicīga flukonazola lietošana 200 mg reizi dienā un cisaprīda lietošana 20 mg četras reizes dienā izraisa būtisku cisaprīda līmeņa pieaugumu plazmā un QTc intervāla pagarināšanos. Flukonazola lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Terfenadīns: tā kā konstatēti smagi sirds ritma traucējumi, kas saistīti ar QTc intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terfenadīnu un azola tipa pretsēnīšu līdzekļus, tika veikti mijiedarbības pētījumi. Vienā pētījumā, lietojot flukonazolu 200 mg dienā, netika pierādīta QTc intervāla pagarināšanās. Citā pētījumā, lietojot flukonazolu 400 mg un 800 mg dienā, tika pierādīts, ka, lietojot flukonazolu 400 mg dienā un vairāk vienlaicīgi ar terfenadīnu, ievērojami paaugstinās terfenadīna līmenis plazmā. Flukonazola lietošana devā 400 mg vai vairāk vienlaikus ar terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Lietojot flukonazolu devā, kas mazāka par 400 mg dienā, vienlaikus ar terfenadīnu, pacienta stāvoklis rūpīgi jānovēro.

Astemizols: flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana var samazināt astemizola klīrensu. Astemizola koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pimozīds: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar pimozīdu var kavēt pimozīda metabolismu. Rezultātā paaugstinātā pimozīda koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un pimozīda vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Hinidīns: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar hinidīnu var kavēt hinidīna metabolismu. Rezultātā paaugstinātā hinidīna koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un hinidīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Eritromicīns: flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. Flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Halofantrīns: Flukonazols var paaugstināt halofantrīna līmeni plazmā, jo tam ir CYP3A4 inhibējoša iedarbība. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana prasa piesardzību un devas pielāgošanu:

Citu zāļu ietekme uz flukonazolu

Rifampicīns: flukonazola un rifampicīna vienlaikus lietošana samazina flukonazola AUC par 25% un plazmas izdalīšanās pusperiodu par 20%. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto rifampicīnu, būtu jāapsver flukonazola devas palielināšana.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka tad, kad perorāli lieto flukonazolu vienlaikus ar pārtiku, cimetidīnu, antacīdiem vai pēc kopējās ķermeņa apstarošana pie kaulu smadzeņu transplantācijas, netika novērota klīniski nozīmīgi flukonazola uzsūkšanās traucējumi.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī izozīma CYP2C19 inhibitors. Bez novērotās/dokumentētās mijiedarbības, kas aprakstīta tālāk, pastāv risks, ka plazmā var pieaugt arī citu, CYP2C9 un CYP3A4 metabolizēto savienojumu koncentrācija, ja tos lieto līdztekus flukonazolam. Tādēļ jābūt piesardzīgiem, izmantojot šādas kombinācijas, un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola garā eliminācijas pusperioda dēļ enzīmus inhibējošais flukonazola efekts saglabājas vēl 4–5 dienas pēc tam, kad pārtraukta flukonazola lietošana (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: flukonazola (400 mg) un alfentanila (intravenozi 20 µg/kg) vienlaicīgas lietošanas laikā veseliem brīvprātīgajiem alfentanila AUC₁₀ palielinājās 2 reizes, iespējamais mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija.

Var būt nepieciešama alfentanila devas pielāgošana.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna efektu. Būtu jānosaka 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna līmenis, sākot kombinētu terapiju, un vienu nedēļu pēc tam. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfotericīns B: līdztekus ievadot flukonazolu un amfotericīnu B inficētām normālām pelēm un pelēm ar imūnsupresiju, sistēmiskas *C.albicans* infekcijas gadījumā iegūts neliels papildus antifungāls efekts, intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā mijiedarbība netika konstatēta, bet sistēmiskas *A.fumigatus* infekcijas gadījumā novērots abu preparātu antagonisms. Šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: pēcreģistrācijas pētījumu laikā iegūtās ziņas liecina, ka tāpat kā citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu gadījumā, lietojot flukonazolu vienlaicīgi ar varfarīnu, pagarinātā protrombīna laika dēļ novērotas asiņošanas (zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no kuņģa – zarnu trakta, hematūrija un melēna). Flukonazola un varfarīna vienlaicīgas lietošanas laikā protrombīna laiks bija pagarināts līdz 2 reizēm, iespējams, varfarīna metabolisma indukcijas dēļ caur CYP2C9. Pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus vienlaicīgi ar flukonazolu, rūpīgi jāseko protrombīna laikam. Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Benzodiazepīni (īsas darbības), piemēram, midazolāms, triazolāms: lietojot iekšķīgi kopā ar midazolāmu, flukonazols būtiski paaugstina midazolāma koncentrāciju un psihomotoros efektus. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 7,5 mg midazolāma lietošana perorāli palielināja midazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 3,7 reizes un 2,2 reizes. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 0,25 mg triazolāma lietošana perorāli dienā palielināja triazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 4,4 reizes un 2,3 reizes. Ir novērota triazolāma pastiprināta un ilgstoša ietekme pie vienlaicīgas ārstēšanas ar flukonazolu. Ja ar flukonazolu ārstētiem pacientiem nepieciešams vienlaicīgi lietot benzodiazepīnus, tad jāapsver iespēja samazināt benzodiazepīnu devu, un pacienti atbilstoši jānovēro.

Karbamazepīns: flukonazols inhibē karbamazepīna metabolismu, un novērots, ka karbamazepīna koncentrācija serumā pieaug par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes risks. Var būt nepieciešama karbamazepīna devas pielāgošana, vadoties pēc koncentrācijas mērījumiem/efekta.

Kalcija kanālu blokatori: dažus dihidropiridīna atvasinājumu grupas kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazolam piemīt spēja paaugstināt kalcija kanālu antagonistu sistēmisko iedarbību. Ieteicams bieži pārbaudīt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaikus lietojot flukonazolu (200 mg dienā) un celekoksibu (200 mg), celekoksiba C_{max} un AUC pieauga attiecīgi par 68% un 134%. Ja kombinē celekoksibu ar flukonazolu, var būt nepieciešama uz pusi mazāka celekoksiba deva.

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Ciklofosfamīds: vienlaikus ārstējoties ar ciklofosfamīdu un flukonazolu, paaugstinās bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā. Šādu kombināciju var izmantot, ja pievērš uzmanību bilirubīna un kreatinīna līmeņa pieauguma iespējai.

Fentanils: ziņots par vienu nāves gadījumu fentanila intoksikācijas dēļ, iespējams, kas radies fentanila un flukonazola mijiedarbības rezultātā. Turklāt tika pierādīts veseliem brīvprātīgajiem, ka flukonazols

būtiski aizkavēja fentanila elimināciju. Paaugstinātā fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas nomākumu. Tāpēc pacientus nepieciešams rūpīgi novērot iespējamā elpošanas nomākuma riska dēļ. Var būt nepieciešama fentanila devas pielāgošana.

HMG CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, piemēram, atorvastatīnu vai simvastatīnu, vai ar CYP2C9 starpniecību, piemēram, fluvastatīnu, pieaug miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja ir nepieciešama kombinēta terapija, jāseko, vai pacientam neparādās miopātijas un rabdomiolīzes simptomi, un jākontrolē kreatinīnkināzes līmenis. Ja ievērojami pieaug kreatinīnkināzes līmenis vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze, vai rodas aizdomas par miopātiju/ rabdomiolīzi, jāpārtrauc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana.

Imunosupresori (piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms):

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Vienlaicīga 200 mg/dienā flukonazola un ciklosporīna (2,7 mg/kg/dienā) lietošana palielināja ciklosporīna AUC 1,8 reizes. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Everolīms: lai arī nav *in vivo* un *in vitro* pētījumu, flukonazols var palielināt everolīma koncentrāciju serumā caur CYP3A4 inhibīciju.

Sirolīms: flukonazols palielina sirolīma koncentrāciju plazmā, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz sirolīma metabolismu ar CYP3A4 un P glikoproteīnu starpniecību. Šos līdzekļus var kombinēt, pielāgojot sirolīma devu atkarībā no sirolīma efekta/ koncentrācijas.

Takrolīms: flukonazols var paaugstināt iekšķīgi lietotā takrolīma koncentrāciju serumā līdz pat 5 reizēm, jo tas inhibē CYP3A4 mediēto takrolīma metabolismu zarnās. Ievadot takrolīmu intravenozi, būtiskas farmakokinētiskas pārmaiņas nav novērotas. Paaugstinātam takrolīma līmenim var būt nefrotoksiska ietekme. Lietojot takrolīmu iekšķīgi, deva jāsamazina atkarībā no takrolīma koncentrācijas.

Losartāns: flukonazols inhibē losartāna pārvēršanos tā aktīvajā metabolītā (E-31 74), kurš nodrošina lielāko daļu antagonistiskā efekta attiecībā pret angiotensīna II receptoriem, kāds rodas ārstēšanās laikā ar losartānu. Pacientiem bieži jākontrolē asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var paaugstināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot flurbiprofēnu kopā ar flukonazolu, flurbiprofēna C_{max} un AUC bija attiecīgi par 23% un 81% augstāki nekā tad, ja flurbiprofēns tika lietots viens pats. Tāpat, ja flukonazols tika lietots kopā ar racēmisku ibuprofēnu (400 mg), farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] gadījumā C_{max} un AUC bija attiecīgi par 15% un 82% lielāki nekā tad, ja lietots tikai racēmiskais ibuprofēns viens pats.

Kaut nav īpaši pētīts, flukonazolam piemīt spēja paaugstināt citu CYP2C9 metabolizēto NPL (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma, diklofenaka) sistēmisko ekspozīciju. Tiek ieteikts sekot, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un NPL toksicitātes pazīmes. Var būt nepieciešama NPL devas pielāgošana.

Fenitoīns: flukonazols inhibē fenitoīna metabolismu aknās. Atkārtota, vienlaicīga 200 mg flukonazola un 250 mg fenitoīna lietošana intravenozi izraisa palielinātu AUC₂₄ par 75% un C_{min} par 128%. Ja nepieciešama kombinēta šo zāļu lietošana, jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā, lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes.

Prednizons: ziņots par gadījumu, kad pacientam ar transplantētām aknām, kurš lietoja prednizonu, pārtraucot trīs mēnešus ilgu ārstēšanu ar flukonazolu, attīstījās akūta virsnieru garozas nepietiekamība. Jādomā, ka flukonazola terapijas pārtraukšana izraisījusi pastiprinātu CYP3A4 aktivitāti, rezultātā pieaudzis prednizona metabolisms. Pacienti, kas ilgstoši ārstējas ar flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola terapijas izbeigšanas uzmanīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas nepietiekamības pazīmes.

Rifabutīns: flukonazols paaugstina rifabutīna koncentrāciju serumā, izraisot līdz pat 80% lielu rifabutīna AUC pieaugumu. Ir bijuši ziņojumi par uveītu pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un rifabutīnu. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem rifobutīnu un flukonazolu, ir rūpīgi jānovēro rifobutīna toksicitātes simptomi.

Sakvinavirs: flukonazols, inhibējot CYP3A4 un P glikoproteīna mediēto sakvinavira metabolismu aknās, palielina sakvinavira AUC un C_{max} attiecīgi par aptuveni 50% un 55%. Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav pētīta un varētu būt izteiktāka. Var būt nepieciešama sakvinavira devas pielāgošana.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: flukonazols paaugstina perorālo sulfonilurīnvielas atvasinājumu (hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds, tolbutamīds) plazmas eliminācijas pusperiodu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot flukonazolu kopā ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem, jāseko glikozes līmenim asinīs un atbilstoši jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājumu deva.

Teofilīns: placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā novērots, ka flukonazola lietošana pa 200 mg 14 dienas ilgi izraisīja teofilīna klīrensa samazināšanos plazmā vidēji par 18%. Pacienti, kuri lieto teofilīnu lielās devās vai kuriem citādi ir paaugstināts teofilīna toksicitātes risks, lietojot flukonazolu, rūpīgi jānovēro, lai agrīni diagnosticētu teofilīna intoksikācijas simptomus. Ja toksicitātes simptomi attīstās, tad jāmaina terapija.

Vinca alkaloīdi: kaut nav pētīts, flukonazols var paaugstināt *Vinca* alkaloīdu (piem., vinkristīna un vinblastīna) līmeni plazmā un izraisīt neirotoksiskus efektus, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz CYP3A4.

A vitamīns: saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot kombinētu terapiju ar allo-trans-retinoīdskābi (A vitamīna skābes forma) un flukonazolu, attīstījās ar CNS saistītas nevēlamas blakusparādības cerebrāla pseidotumora veidā, kas izzuda pēc tam, kad pārtraukta flukonazola terapija. Šādu kombināciju var izmantot, taču jāņem vērā ar CNS saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās iespēja.

Vorikonazols (CYP2C9 UN CYP3A4 inhibitors): vienlaicīgi lietojot vorikonazolu (400 mg ik pēc 12 h vienu dienu, tad 200 mg ik pēc 12 h 2,5 dienas) un flukonazolu perorāli (400 mg pirmā dienā, tad 200 mg ik pēc 24 h 4 dienas), 8 veseliem vīriešiem radās palielināts C_{max} un vorikonazola AUC $_{\tau}$ par vidēji 57% (90% TI: 20%, 107%) un 79% (90% TI: 40%, 128%). Nav pierādīta mazāku devu un/vai vorikonazola un flukonazola frekvence, kas likvidētu šo ietekmi. Ja vorikonazols tiek lietots secīgi pēc flukonazola, tad sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, ir nepieciešama vorikonazola uzraudzība.

Zidovudīns: flukonazols palielina zidovudīna C_{max} un AUC, attiecīgi, par 85% un 75%, jo iekšķīgi lietotā zidovudīna klīrenss krītas par aptuveni 45%. Lietojot kopā ar flukonazolu, arī zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīnu un flukonazolu, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās ar zidovudīnu saistītas blakusparādības. Var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīskārši krusteniskā pētījumā 18 veseliem brīvprātīgajiem novērtēja 1200 mg iekšķīgi lietota azitromicīna vienreizējas devas iedarbību uz 800 mg iekšķīgi lietota flukonazola vienreizējas devas farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekmi uz azitromicīna farmakokinētiku. Nebija būtiskas farmakokinētiskas mijiedarbības starp flukonazolu un azitromicīnu.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: perorāla kombinēta hormonāla kontraceptīvā līdzekļa un daudzkārtējas flukonazola lietošana tika pētīta 2 farmakokinētiskos pētījumos. Pētījumā, lietojot 50 mg flukonazola, netika novērota būtiska ietekme uz hormonu līmeni, taču, lietojot zāles pa 200 mg dienā, novēroja AUC pieaugumu etinilestradiolam par 40% un levonorgestrēlam par 24%. Tas liecina, ka daudzkārtēja flukonazola lietošana minētajās devās nevarētu ietekmēt perorālā kombinētā pretapaugļošanās līdzekļa efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par vairākiem simptomiem grūtniecē, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli.

Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālijām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinestozu, kuru mātēm ārstēja kokcidioidozi 3 vai vairākus mēnešus ar lielām (400- 800 mg dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pētījumos dzīvniekiem novēroti teratogēni efekti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Flukonazolu standarta devās grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav skaidri pamatota nepieciešamība.

Flukonazolu lielās devās un/ vai ilgstoši grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot smagas vai potenciāli letālas sēnīšu infekcijas formas.

Zīdīšanas periods

Flukonazols mātes pienā nonāk mazākā koncentrācijā nekā plazmā. Bērna barošanu ar krūti var turpināt pēc vienreizējas 200 mg vai mazākas flukonazola standarta devas. Bērna zīdīšana nav ieteicama pēc atkārtotas vai lielas flukonazola devas lietošanas.

Fertilitāte

Flukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu Diflucan ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni vai krampjiem (skatīt apakšpunktu 4.8) Diflucan lietošanas laikā un šo simptomu gadījumā jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk (>1/10) ziņotās blakusparādības ir galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un izsitumi.

Diflucan terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Miegainība, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji, parestēzija, reibonis, izmainīta garšas sajūta	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi		<i>Vertigo</i>	
Sirds funkcijas traucējumi			<i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4), pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4)
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, meteorisms, sausa mute	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	Holestāze (skatīt apakšpunktu 4.4), dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)	Aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulāra nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulārs bojājums (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4)	Medikamentozi izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4), nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4), nieze, pastiprināta svīšana	Toksiska epidermāla nekrolīze, (skatīt apakšpunktu 4.4), Stīvensa-Džonsona sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4), akūta vispārēja eksantematoza pustuloze (skatīt apakšpunktu 4.4), eksfoliatīvs dermatīts, angioneirotiskā tūska, sejas tūska, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, savārgums, nespēks, drudzis	
--	--	---------------------------------------	--

Pediatriskā populācija

Pediatrisku klīnisko pētījumu laikā, izņemot indikāciju „ģenitāliju kandidoze”, novērotās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kā arī to biežums būtiski neatšķīrās no novērotā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par flukonazola pārdozēšanas gadījumiem, kas izpaudās ar halucinācijām un vienlaicīgu paranoīdu uzvedību.

Zāles pārdozēšanas gadījumā jāapsver simptomātiska ārstēšana (ja nepieciešams, veicot palīgpasākumus un kuņģa skalošanu).

Tā kā flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu, forsēta diurēze var paātrināt zāļu elimināciju. Pēc trīs stundu hemodialīzes flukonazola koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ klasifikācija

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājums, ATĶ kods: J02AC01.

Darbības veids

Flukonazols ir triazola pretsēnīšu līdzeklis. Tā galvenais darbības veids ir ar sēnīšu citohroma P 450 inhibīcijas starpniecību 14 alfa-lanosterīna demetilēšana, kas ir būtisks solis sēnīšu ergosterola biosintēzē. 14 alfa-metil sterīnu uzkrāšana korelē ar turpmāko ergosterola zaudēšanu sēnīšu šūnu membrānā, un var būt atbildīga par flukonazolu pretsēnīšu aktivitāti. Ir pierādīts, ka flukonazolam ir daudz selektīvāka iedarbība uz sēnīšu citohroma P 450 enzīmiem, nekā dažādu zīdītāju citohroma P 450 enzīmu sistēmām.

Lietojot flukonazolu 50 mg dienā līdz 28 dienām ilgi, nav novērota ietekme uz testosterona koncentrāciju plazmā vīriešiem vai steroīdu koncentrāciju sievietēm reproduktīvā vecumā. Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem flukonazola lietošanai 200 līdz 400 mg dienā nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulējošu atbildi. Mijiedarbības pētījumi ar antipirīnu liecina, ka flukonazola 50 mg vienas vai vairāku devu lietošana neietekmē tā metabolismu.

Jutīgums *in vitro*

In vitro flukonazols uzrāda pretsēnīšu aktivitāti pret vairumu klīniski kopējām *Candida* sugām (ieskaitot *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ir plašas jutīguma robežas, bet *C. krusei* ir izturīgs pret flukonazolu.

Flukonazols arī uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Cryptococcus neoformans* un *Cryptococcus Gattii*, kā arī pret endēmiskām formām *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* un *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/ FD attiecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pastāv savstarpēja saistība starp MIK vērtību un efektivitāti attiecībā pret *Candida* spp izraisītu eksperimentālo mikozi. Klīniskos pētījumos ir gandrīz 1:1 lineāra attiecība starp AUC un flukonazola devu. Ir arī tieša, kaut nepilnīga saistība starp AUC vai devu un veiksmīgu

klīniskās atbildes reakciju mutes kandidozes un mazākas pakāpes kandidēmijas ārstēšanu. Tāpat mazāk iespējams ir izārstēt infekcijas, ko izraisa celmi ar lielāku flukonazola MIK.

Rezistences mehānisms (-i)

Candida spp. ir izveidojusies virkne rezistences mehānismu pret azola tipa pretsēnīšu līdzekļiem. Sēnīšu celmiem, kuriem ir izveidojies viens vai vairāki no šiem rezistences mehānismiem, ir zināma augsta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) pret flukonazolu, kas nelabvēlīgi ietekmē efektivitāti *in vivo* un klīniski.

Ir bijuši ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans*, un kas bieži vien nav jutīgas pret flukonazolu (piemēram, *Candida krusei*). Šādos gadījumos var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

Robežlielumi (saskaņā ar EUCAST)

Balstoties uz farmakokinētikas / farmakodinamikas (FK / FD) datu analīzi, EUCAST AFST (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas Pretsēnīšu uzņēmības pārbaudes apakškomiteja) ir noteikusi robežlielumus *Candida* sugu jutīgumam *in vitro* un klīniskai atbildes reakcijai pret flukonazolu (*EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2*). Šie robežlielumi ir sadalīti kā ar sugām nesaistīti robežlielumi, kas ir noteikti galvenokārt pamatojoties uz FK/FD datiem un ir neatkarīgi no MIK izkliedes starp specifiskām sugām, un ar tām sugām saistīti robežlielumi, kuras visbiežāk ir saistītas ar cilvēku inficēšanos. Šie robežlielumi ir norādīti šajā tabulā:

Pretsēnīšu līdzeklis	Ar sugām saistīti robežlielumi (J≤/R>)					Ar sugām nesaistīti robežlielumi ^A J≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazols	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

J = Jutīgs, R = Rezistents

A = Ar sugām nesaistīti robežlielumi galvenokārt noteikti pamatojoties uz FK/FD datiem un nav atkarīgi no MIK izkliedes starp specifiskām sugām.

-- = Jutīguma pārbaude nav rekomendēta, jo sugas ir slikts mērķis terapijai ar šīm zālēm.

IE = Nav pietiekošu pierādījumu, ka attiecīgās sugas ir labs mērķis terapijai ar šīm zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas pēc intravenozas ievadīšanas vai iekšķīgas lietošanas.

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols labi uzsūcas, un tā koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90%, salīdzinot ar līmeni, kas iegūts pēc intravenozas ievadīšanas. Vienlaikus uztura lietošana neietekmē perorālo uzsūkšanos. Tukšā dūšā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1,5 stundu pēc devas lietošanas. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Deviņdesmit procentu vienmērīgs līmenis plazmā tiek sasniegts 4.- 5. dienā, lietojot atkārtoti vienreiz dienā. Piesātinošās devas lietošana (1. dienā), kas ir divreiz lielāka nekā dienas deva, 90% vienmērīgu koncentrāciju plazmā sasniedz 2.dienā.

Izplatīšanās

Šķietamais izplatīšanās tilpums aptuveni atbilst kopējam ķermeņa ūdens daudzumam. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema (11-12%).

Flukonazols labi iekļūst visos pētītajos ķermeņa šķidrums. Flukonazola līmenis siekalās un krēpās ir līdzīgs līmenim plazmā. Pacienti ar sēnīšu meningītu, flukonazola līmenis cerebrospinalajā šķidrumā ir aptuveni 80% no attiecīgās koncentrācijas plazmā.

Augstāka flukonazola koncentrācija nekā serumā ir sasniegta ādā - epidermas virsējā slānī (*stratum corneum*), epidermā - dermā un sviedru dziedzeros. Flukonazols uzkrājas epidermas virsējā slānī. Lietojot flukonazolu pa 50 mg vienu reizi dienā, tā koncentrācija pēc 12 dienām bija 73 µg/g, un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas koncentrācijas bija vēl 5,8 µg/g. Pēc 150 mg devas vienu reizi nedēļā, flukonazola koncentrācija epidermas virsējā slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas joprojām bija 7,1 µg/g.

Flukonazola koncentrācija nagos pēc 4 mēnešu lietošanas pa 150 mg vienu reizi nedēļā bija 4,05 µg/g veselos nagos un 1,8 µg/g slimos nagos, un flukonazols bija nosakāms nagu paraugos vēl 6 mēnešus pēc terapijas beigām.

Biotransformācija

Flukonazols tiek metabolizēts tikai nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioaktīvās devas tiek izvadīti ar urīnu izmainītā veidā. Flukonazols ir selektīvs izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors (skatīt apakšpunktu 4.5). Flukonazols ir arī izoenzīma CYP2C19 inhibitors.

Izdalīšanās

Flukonazola plazmas izdalīšanās pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, apmēram 80% no ievadītās devas parādās urīnā neizmainītā veidā. Flukonazola klīrenss ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Nav pierādījumu par cirkulējošiem metabolītiem.

Garš plazmas izdalīšanās pusperiods ir pamats vienreizējas devas lietošanai maksts kandidozes gadījumā, lietošanai vienreiz dienā un vienu reizi nedēļā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ <20 ml/min) eliminācijas pusperiods pieaug no 30 līdz 98 stundām. Tā rezultātā ir nepieciešama devas samazināšana. Flukonazolu var izvadīt ar hemodialīzi un mazākā mērā ar peritoneālo dialīzi. Pēc trim stundām hemodialīzes seansa apmēram 50% no flukonazola ir izvadīts no asinīm.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētiskie dati ir novērtēti 113 bērniem 5 pētījumos; 2 vienreizējas devas pētījumos, 2 vairāku devu pētījumos un pētījumā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem. Viena pētījuma dati nav interpretējami pētījuma laikā veikto formulēšanas izmaiņu dēļ. Papildus dati tika iegūti no līdzjūtības pētījumiem.

Pēc flukonazola ievadīšanas devā 2-8 mg /kg bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 15 gadiem, tika konstatēts AUC 38 µg.h/ml uz vienu 1 mg/kg devas vienību. Vidējais flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods svārstās robežās no 15 līdz 18 stundām, un sadalījuma tilpums pēc vairākkārtējām devām bija aptuveni 880 ml/kg. Augstāks flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods (aptuveni 24 stundas) tika konstatēts pēc vienreizējas devas. Tas ir salīdzināms ar flukonazola plazmas eliminācijas pusperiodu pēc vienreizējas devas 3 mg/kg iv ievadīšanas bērniem vecumā no 11 dienām līdz 11 mēnešiem. Izklīdes tilpums šajā vecuma grupā bija aptuveni 950 ml/kg.

Flukonazola lietošanā jaundzimušajiem pieredze ir ierobežota tikai ar farmakokinētiskiem pētījumiem priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. 12 priekšlaicīgi jaundzimušajiem ar vidējo grūtniecības ilgumu apmēram 28 nedēļas vidējais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 24 stundas (robežās no 9- 36 stundām) un vidējais dzimšanas svars bija 0,9 kg (diapazons no 0,75 līdz 1,10 kg). Septiņiem pacientiem pabeidza protokolu; visas piecas flukonazola 6 mg/kg intravenozas infūzijas devas tika ievadītas ik pēc 72 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods bija 74 stundas (robežās 44-185) 1. dienā, kas ar laiku samazinājās vidēji līdz 53 (robežās 30-131) 7. dienā un 47 (robežās 27-68) 13. dienā. Zemlīknes (mikrogrami.h/ml) laukums 1.dienā bija 271 (robežās 173- 385) un palielinājās līdz vidējam lielumam 490 (robežās 292 -734) 7.dienā un samazinājās vidēji līdz 360 (robežās 167-566) 13.dienā. Izplatīšanās tilpums (ml/kg) bija 1183 (robežās 1070-1470) 1.dienā un ar laiku palielinājās vidēji līdz 1184 (robežās 510-2130) 7. dienā un 1328 (robežās 1040-1680) 13.dienā.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Farmakokinētikas pētījums tika veikts 22 pacientiem, 65 gadus veciem vai vecākiem, kuri saņēma vienreizēju 50 mg iekšķīgu flukonazola devu. Desmit no šiem pacientiem vienlaikus saņēma diurētiskos līdzekļus. C_{max} bija 1,54 g/ml un notika 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais AUC bija $76,4 \pm 20,3$ µg.h/ml, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 46,2 stundas. Šie farmakokinētiskie dati ir augstāki nekā attiecīgie dati veseliem jauniem, brīvprātīgiem vīriešiem. Diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana būtiski neizmainīja AUC vai C_{max} . Bez tam kreatinīna klīrenss (74 ml/min), procentuālais ar urīnu neizmainītā veidā izvadīto zāļu daudzums (0-24 stundas, 22%) un flukonazola nieru klīrenss (0,124 ml/min/kg) veciem cilvēkiem kopumā bija zemāks nekā jaunākiem brīvprātīgajiem. Tādējādi flukonazola dispozicijas izmaiņas gados vecākiem cilvēkiem ir saistītas ar samazinātu nieru funkciju šai grupai.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Iedarbība neklīniskajos pētījumos tika novērota tikai pie ekspozīcijas, kas pārsniedza iedarbību uz cilvēku, norādot mazu saistību ar klīnisko lietošanu.

Kancerogēnēze

Flukonazols neuzrādīja iespējamu kancerogēnu iedarbību pelēm un žurkām, lietojot to iekšķīgi 24 mēnešus devās pa 2,5, 5 vai 10 mg/kg/dienā (aptuveni 2-7 reizes pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem). Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar 5 un 10 mg/kg/dienā, biežāk tika novērota hepatocelulāra adenoma.

Reproduktīvā toksicitāte

Flukonazols neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu auglību, ārstējot iekšķīgi ar dienas devu pa 5, 10 vai 20 mg/kg vai parenterāli ar dienas devu 5, 25 vai 75 mg/kg.

Iedarbība uz augli nebija, lietojot devās pa 5 vai 10 mg/kg; pastiprinātas augļa anatomiskās izmaiņas (kā papildus ribas, nieru blodiņas dilatācija) un aizkavēta pārkaulošanās tika novērota pie 25 un 50 mg/kg un lielākām devām. Devās no 80 mg/kg līdz 320 mg/kg žurkām tika novērota pastiprināta embrioletalitāte un tādas augļa anomālijas, kā nelīdzenas ribas, aukuļēju šķeltne un patoloģiska galvaskausa sejas daļas pārkaulošanās.

Dzemdību sākums tika nedaudz aizkavēts pie iekšķīgas devas 20 mg/kg, un dažām mātītēm tika novērotas grūtas vai ilgas dzemdības, ievadot zāles intravenozi devās pa 20 mg/kg un 40 mg/kg. Lietojot šādās devās, dzemdību traucējumi izpaudās ar nedaudz palielinātu nedzīvi dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu jaundzimušo izdzīvošanu. Šāda iedarbība uz dzemdību iznākumu ir saistīta ar sugām raksturīgu estrogēnu - flukonazols lielās devās samazina tā daudzumu. Šādas hormonu izmaiņas netika novērotas ar flukonazolu ārstētām sievietēm (skatīt apakšpunktu 5.1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Saharoze
85% glicerīns
Attīrīts ūdens
Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Šķidrā ķiršu smaržviela

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Diflucan jāizlieto 30 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena 180 ml dzintarkrāsas 3. klases stikla pudele ar uzskrūvējamu alumīnija vāciņu.

Klāt pievienota 20 ml mērglāzīte.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nelietojiet zāles, ja pamanāt bojājuma pazīmes, piemēram, neparastu smaržu, krāsas izmaiņas, redzamas daļiņas vai kristalizāciju.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (Dalībvalsts/Aģentūra) mājas lapā

[Aizpilda nacionāli]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml pagatavotas suspensijas satur 10 mg flukonazola (fluconazolum).

Palīgviela: 0,58 mg saharozes/ 1 ml pagatavotās suspensijas.

1 ml pagatavotas suspensijas satur 40 mg flukonazola (fluconazolum).

Palīgviela: 0,55 mg saharozes/ 1 ml pagatavotās suspensijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Balts vai pelēcīgs pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas pēc pagatavošanas dod baltu vai gandrīz baltu suspensiju ar apelsīnu smaržu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Diflucan ir indicēts šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.1).

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem:

- Kriptokokāla meningīta ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Kokcidioidomikozes ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4)
- Invazīvās kandidozes ārstēšanai
- Glotādu kandidozes ārstēšanai, ieskaitot orofaringeālu, ezofageālu kandidozi, kandidūriju un hronisku ādas un glotādu kandidozi
- Hroniskas mutes dobuma atrofiskas kandidozes ārstēšanai (saistīta ar zobu protēžu lietošanu), ja zobu higiēna un lokālā ārstēšana ir nepietiekama
- Vaginālās kandidozes ārstēšanai, akūta un hroniski recidivējoša forma; kad nav piemērota lokālā ārstēšana
- Kandidozā balanīta ārstēšanai, kad nav piemērota lokālā ārstēšana
- Ādas sēnīšu infekciju ārstēšanai, ieskaitot *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* un ādas kandidozi, kad tiek rekomendēta sistēmiskā terapija
- *Tinea unguium* (onihomikoze) ārstēšanai, ja nav piemērotas alternatīvas terapijas

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem profilaksei šādos gadījumos:

- Pacientiem ar kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtšanās risks
- HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts orofaringeālu vai ezofageālu kandidožu recidīvu gadījumu risks

- Profilaktiski, lai samazinātu vaginālās kandidozes recidīvu biežumu (4 vai vairāk epizodes gadā)
- Kandidožu infekciju profilaksei pacientiem ar ilgstošu neitropēniju (piemēram, pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kas saņem ķīmijterapiju vai pacientiem, kuriem tiek veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (skatīt apakšpunktu 5.1)).

Diflucan ir indicēts jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem, vecumā no 0 līdz 17 gadiem:

Diflucan lieto gļotādu kandidozes (orofaringeālas, ezofageālas) ārstēšanai, invazīvas kandidozes un kriptokoku meningīta ārstēšanai, un sēnīšu infekciju profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti. Diflucan var lietot kā uzturošu terapiju bērniem, lai novērstu kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtšanās risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Terapiju var uzsākt, pirms ir iegūti mikoloģiskie rezultāti, kā arī citi laboratorie izmeklējumi. Kad rezultāti ir zināmi, terapija ir jāpieskaņo atbilstoši tiem.

Jāņem vērā ārstēšanas vadlīnijas par atbilstošu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Izvēloties devu, jāņem vērā sēnīšu infekcijas raksturs un smaguma pakāpe. Infekciju ārstēšana, kur nepieciešama daudzkārtēja zāļu lietošana, jāturpina līdz klīniskai un laboratoriskai sēnīšu infekcijas aktīvās stadijas izzušanai. Neadekvāts ārstēšanas ilgums var izraisīt aktīvās infekcijas recidīvu.

Pieaugušie:

Indikācijas	Devas	Ārstēšanas ilgums
Cryptococcosis	- Kriptokoku meningīta ārstēšana Piesātinātā deva: 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 200 mg līdz 400 mg dienā	Parasti vismaz 6 līdz 8 nedēļas. Dzīvību apdraudošu infekciju gadījumos dienas deva var tikt palielināta līdz 800 mg.
	- Uzturošā terapija, lai novērstu kriptokoku izraisītu slimību recidīvus pacientiem ar paaugstinātu atkārtšanās risku	Ilgstoši pa 200 mg dienā
Coccidioidomycosis	200 mg līdz 400 mg	11 līdz 24 mēneši vai ilgāk, atkarībā no pacienta. Dažu infekciju, it īpaši meningeālo slimību gadījumos, var apsvērt dienas devu 800 mg.

Invazīvā kandidoze un citu sēnīšu infekcijas		Piesātinošā deva: 800 mg 1. dienā Uzturošā deva: 400 mg dienā	Kopumā ieteicamais kandidēšanas ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas pēc pirmajiem negatīvajiem asins kultūras rezultātiem un ar kandidēšanu saistīto simptomu un pazīmju atrisināšanos.
Gļotādu kandidozes ārstēšana	- Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	7 līdz 21 diena (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Ezofageāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg – 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	14 līdz 30 dienas (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Kandidūrija	200 mg līdz 400 mg dienā	7 līdz 21 diena. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Hroniska atrofiska kandidoze	50 mg dienā	14 dienas
	- Hroniska gļotādu kandidoze	50 mg līdz 100 mg dienā	Līdz 28 dienām. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar smagām infekcijām vai nopietni traucētu imunitāti un infekciju.
Gļotādu kandidozes recidīvu profilakse ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts recidīvu attīstīšanās risks	- Orofaringeāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
	- Ezofageāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.

Ģenitāliju kandidoze	- Akūta vagināla kandidoze - Kandidozs balanīts	150 mg	Vienreizēja deva
	- Vaginālās kandidozes recidīvu profilakse un ārstēšana (4 un vairāk epizodes gadā).	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), kam seko uzturošā deva 150 mg vienreiz nedēļā.	Uzturošā deva: 6 mēneši.
Dermatomikožu ārstēšana	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infekcijas	150 mg vienreiz nedēļā vai 50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas, <i>tinea pedis</i> ārstēšana var ilgt līdz 6 nedēļām.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg līdz 400 mg vienreiz nedēļā	1 līdz 3 nedēļas
		50 mg vienreiz dienā	2 līdz 4 nedēļas
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg vienreiz nedēļā	Ārstēšana jāturpina, līdz inficētais nags ir nomainījies (tā vietā ir izaudzis neinficēts nags). Roku un kāju pirkstu nagu atjaunošanās normāli notiek attiecīgi 36 un 612 mēnešu laikā. Tomēr augšanas ātrums ir individuāli atšķirīgs un atkarīgs arī no vecuma. Dažreiz pēc veiksmīgas ilgstošas ārstēšanas nagu forma var būt izkropļota.
Sēnīšu infekciju profilakse pacientiem ar ilgstošu neitropēniju		200 mg līdz 400 mg	Terapija jāuzsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākuma un jāturpina vēl 7 dienas pēc neitrofīlu skaita atjaunošanās virs 1000/mm ³ .

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkciju traucējumiem (skatīt „*Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*”).

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama. Lietojot flukonazolu atkārtoti, pacientiem (iekaitot pediatriko populāciju) ar nieru funkciju traucējumiem, jāsaņem sākuma deva no 50 mg līdz 400 mg, atkarībā no indikācijai ieteicamās dienas devas. Pēc sākotnējās piesātinošās devas dienas deva (atbilstoši indikācijai) jāmaina atkarībā no kreatinīna klirensa, kā norādīts tabulā:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Procenti no ieteicamās devas daudzuma
>50	100%
≤50 (bez dialīzes)	50%
Regulāra dialīze	100% pēc katras dialīzes

Pacientiem, kuriem veic dialīzi regulāri, jāsaņem 100% no ieteicamās devas pēc katras dialīzes. Dienās, kad neveic dialīzi, pacientiem jāsaņem samazināta deva, ņemot vērā kreatinīna klīrensu.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, tādēļ flukonazols ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir aknu disfunkcija (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā nedrīkst pārsniegt maksimālo dienas devu 400 mg.

Tāpat kā līdzīgām infekcijām pieaugušiem, terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskas un mikoloģiskās atbildes. Diflucan tiek lietots kā vienreizēja dienas deva.

Pediatriskiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem lietošanu skatīt „*Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem*”. Flukonazola farmakokinētika pediatriskiem pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta (Par jaundzimušiem, kuriem bieži tiek novērots nieru brieduma trūkums, skatīt tālāk).

Zīdaiņi, mazi bērni un bērni (vecumā no 28 dienām līdz 11 gadiem):

Indikācija	Devas	Rekomendācijas
- Ģlotādu kandidoze	Sākuma deva: 6 mg/kg Uzturošā deva: 3 mg/kg dienā	Sākuma devu var izmantot pirmajā dienā, lai ātrāk sasniegtu vienmērīgu koncentrāciju
- Invazīvās kandidozes - Kriptokokāls meningīts	Deva: 6 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
Uzturošā terapija kriptokokāla meningīta recidīvu profilaksei bērniem, kam ir augsts atkārtotās risks	Deva: 6 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
- <i>Candida</i> izraisītu infekciju profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti	Deva: 3 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no izraisītās neitropēnijas pakāpes un ilguma (skatīt devas pieaugušajiem)

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadu vecumam):

Atkarībā no svara un attīstības atbilstoši vecumam, ārstam jāizvērtē, kuras devas (pieaugušo vai bērnu) ir visatbilstošākās. Klīniskie dati uzrāda, ka bērniem ir augstāks flukonazola klīrenss, salīdzinot ar novērotiem pieaugušajiem. 100, 200 un 400 mg deva pieaugušiem atbilst devai 3, 6 un 12 mg/kg, lai sasniegtu salīdzināmu sistēmisko iedarbību.

Dzimumorgānu kandidožu indikācijām drošums un efektivitāte pediatriskā populācijā vēl nav noskaidrota. Pašlaik pieejamie dati par drošību citām pediatriskām indikācijām aprakstīti sadaļā 4.8. Ja

pusaudžiem (12-17 gadus veciem) ir īpaši noteikta dzimumorgānu kandidožu ārstēšana, tad devas būs tādas pašas kā pieaugušajiem.

Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 27 dienām):

Jaundzimušiem flukonazols izdalās lēnām. Ir pieejami daži farmakokinētiskie dati, kas pamato devas jaundzimušajiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Vecuma grupa	Devas	Rekomendācijas
Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 14 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 72 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 72 stundām
Jaundzimušie (vecumā no 15 līdz 27 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 48 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 48 stundām

Lietošanas veids

Diflucan var lietot gan iekšķīgi, gan intravenozi. Ievadīšanas veids ir atkarīgs no slimnieka klīniskā stāvokļa. Pārejot no intravenoza ievadīšanas veida uz iekšķīgu vai otrādi, zāļu dienas deva nav jāmaina.

Diflucan var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Norādījumus par pulvera pagatavošanu iekšķīgi lietojamai suspensijai skatīt apakšpunktā 6.6. Izšķīdinātā suspensija būs balta vai pelēcīga ar apelsīnu aromātu pēc izšķīdināšanas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kas saistīta ar azola savienojumiem, vai pret jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Vienlaicīga terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri saņem flukonazolu atkārtotās devās 400 mg dienā un vairāk, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem par atkārtotu devu mijiedarbību. Pacienti, kuri ārstējas ar flukonazolu, nedrīkst vienlaicīgi lietot citas zāles, kas pagarina QT intervālu un tiek metabolizētas ar enzīma P450 (CYP) 3A4 palīdzību, kā cisapridu, astemizolu, pimoziņu, hinidīnu un eritromicīnu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tinea capitis

Ir pētījumi par flukonazola ārstēšanu *tinea capitis* gadījumos bērniem. Tika pierādīts, ka flukonazols nav pārāks par grizeofulvīnu, un vispārējā efektivitāte bija mazāka nekā 20%. Tāpēc Diflucan nevajadzētu lietot *tinea capitis* ārstēšanai.

Kriptokokoze

Par efektivitāti flukonazola ārstēšanā, kad kriptokokoze ir radusies citās vietās (piemēram, plaušu un ādas kriptokokoze), pierādījumi ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Dziļas endēmiskas mikoze

Pierādījumi par flukonazola efektivitāti, ārstējot endēmisko mikožu citas formas, piemēram, *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* un *histoplasmosis*, ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Nieru un urīnizvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir nieru disfunkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu un žults izvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi.

Ar Diflucan lietošanu retos gadījumos saista toksisku aknu bojājumu, ieskaitot letālus gadījumus, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām. Gadījumos, kad flukonazola lietošana saistīta ar hepatotoksicitāti, nebija nepārprotamas saistības ar dienas devu, terapijas ilgumu, pacienta dzimumu vai vecumu. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientus, kuriem flukonazola lietošanas laikā rodas izmaiņas aknu funkciju testos, rūpīgi jāuzrauga, lai pārliecinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi. Pacients jābrīdina par simptomiem, kas var smagi ietekmēt aknu darbību (it sevišķi, astēnija, anoreksija, pastāvīgi slikta dūša, vemšana un dzelte). Tādā gadījumā ārstēšana ar flukonazolu jāpārtrauc nekavējoties, un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Kardiovaskulārā sistēma

Daži azoli, ieskaitot flukonazolu, tiek saistīti ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG). Novērojumos zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuri saņēmuši Diflucan, ļoti reti bijuši QT pagarinājuma un *torsade de pointes* gadījumi. Šie ziņojumi ietvēra ļoti slimus pacientus ar vairākiem blakus riska faktoriem, tādiem kā strukturāla sirds slimība, elektrolītu disbalanss un līdztekus lietotas zāles, kas varētu būt kā veicinošs faktors.

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir šādi iespējami proaritmiski stāvokļi. Vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Halofantrīns

Halofantrīns ieteicamās terapeitiskās devās pagarina QTc intervālu un tas ir CYP3A4 substrāts. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dermatoloģiskas reakcijas

Lietojot flukonazolu, pacientiem reti attīstās eksfoliatīvas ādas izmaiņas, tādas kā Stīvensa- Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS slimnieki ir vairāk predisponēti smagām ādas reakcijām uz daudziem medicīniskiem produktiem. Ja pacientiem, kuriem ar flukonazolu ārstē virspusējās sēnīšu infekcijas, veidojas izsitumi, turpmākā terapija ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja, ārstējot invazīvu vai sistēmisku kandidozi, parādās izsitumi uz ādas, pacients rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja attīstās bullozs ādas bojājums vai multiforma eritēma.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos novērota anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citohroms P450

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī CYP2C19 inhibitors. Jānovēro pacienti, kuri ārstējas ar Diflucan un līdztekus lieto zāles ar mazu terapeitiskās darbības platumu un kuras tiek metabolizētas ar CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Terfenadīns

Vienlaicīga flukonazola lietošana devās, kas ir zemākas par 400 mg dienā, kopā ar terfenadīnu ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Palīgvielas

Diflucan pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur saharozi. Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta:

Cisaprīds: ir bijuši ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot *torsade de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un cisaprīdu. Kontrolētā pētījumā novērots, ka vienlaicīga flukonazola lietošana 200 mg reizi dienā un cisaprīda lietošana 20 mg četras reizes dienā izraisīja būtisku cisaprīda līmeņa pieaugumu plazmā un QTc intervāla pagarināšanos. Flukonazola lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Terfenadīns: tā kā konstatēti smagi sirds ritma traucējumi, kas saistīti ar QTc intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terfenadīnu un azola tipa pretsēnīšu līdzekļus, tika veikti mijiedarbības pētījumi. Vienā pētījumā, lietojot flukonazolu 200 mg dienā, netika pierādīta QTc intervāla pagarināšanās. Citā pētījumā, lietojot flukonazolu 400 mg un 800 mg dienā, tika pierādīts, ka, lietojot flukonazolu 400 mg dienā un vairāk vienlaicīgi ar terfenadīnu, ievērojami paaugstinās terfenadīna līmenis plazmā. Flukonazola lietošana devā 400 mg vai vairāk vienlaikus ar terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Lietojot flukonazolu devā, kas mazāka par 400 mg dienā, vienlaikus ar terfenadīnu, pacienta stāvoklis rūpīgi jānovēro.

Astemizols: flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana var samazināt astemizola klīrensu. Astemizola koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pimozīds: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar pimozīdu var kavēt pimozīda metabolismu. Rezultātā paaugstinātā pimozīda koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un pimozīda vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Hinidīns: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar hinidīnu var kavēt hinidīna metabolismu. Rezultātā paaugstinātā hinidīna koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un hinidīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Eritromicīns: flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoksicitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. Flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Halofantrīns: Flukonazols var paaugstināt halofantrīna līmeni plazmā, jo tam ir inhibējoša iedarbība. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoksicitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana prasa piesardzību un devas pielāgošanu:

Citu zāļu ietekme uz flukonazolu

Rifampicīns: flukonazola un rifampicīna vienlaikus lietošana samazina flukonazola AUC par 25% un plazmas izdalīšanās pusperiodu par 20%. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto rifampicīnu, būtu jāapsver flukonazola devas palielināšana.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka tad, kad perorāli lieto flukonazolu vienlaikus ar pārtiku, cimetidīnu, antacīdiem vai pēc kopējās ķermeņa apstarošanas pie kaulu smadzeņu transplantācijas, netika novēroti klīniski nozīmīgi flukonazola uzsūkšanās traucējumi.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī izozīma CYP2C19 inhibitors. Bez novērotās/dokumentētās mijiedarbības, kas aprakstīta tālāk, pastāv risks, ka plazmā var pieaugt arī citu, CYP2C9 un CYP3A4 metabolizēto savienojumu koncentrācija, ja tos lieto līdztekus flukonazolam. Tādēļ jābūt piesardzīgiem, izmantojot šādas kombinācijas, un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola garā eliminācijas pusperioda dēļ enzīmus inhibējošais flukonazola efekts saglabājas vēl 4–5 dienas pēc tam, kad pārtraukta flukonazola lietošana (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: flukonazola (400 mg) un alfentanila (intravenozi 20 µg/kg) vienlaicīgas lietošanas laikā veseliem brīvprātīgajiem alfentanila AUC₁₀ palielinājās 2 reizes, iespējamais mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija.

Var būt nepieciešama alfentanila devas pielāgošana.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna efektu. Būtu jānosaka 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna līmenis, sākot kombinētu terapiju, un vienu nedēļu pēc tam. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfotericīns B: vienlaicīgi ievadot flukonazolu un amfotericīnu B inficētām normālām pelēm un pelēm ar imūnsupresiju, sistēmiskas *C.albicans* infekcijas gadījumā iegūts neliels papildus antifungāls efekts, intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā mijiedarbība netika konstatēta, bet sistēmiskas *A.fumigatus* infekcijas gadījumā novērots abu preparātu antagonisms. Šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: pēcreģistrācijas pētījumu laikā iegūtās ziņas liecina, ka tāpat kā citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu gadījumā, lietojot flukonazolu vienlaicīgi ar varfarīnu, pagarinātā protrombīna laika dēļ novērotas asiņošanas (zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no kuņģa – zarnu trakta, hematūrija un melēna). Flukonazola un varfarīna vienlaicīgas lietošanas laikā protrombīna laiks bija pagarināts līdz 2 reizēm, iespējams, varfarīna metabolisma indukcijas dēļ caur CYP2C9. Pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus vienlaicīgi ar flukonazolu, rūpīgi jāseko protrombīna laikam. Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Benzodiazepīni (īsas darbības), piemēram, midazolāms, triazolāms: lietojot iekšķīgi kopā ar midazolāmu, flukonazols būtiski paaugstina midazolāma koncentrāciju un psihomotoros efektus. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 7,5 mg midazolāma lietošana perorāli palielināja midazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 3,7 reizes un 2,2 reizes. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 0,25 mg triazolāma lietošana perorāli dienā palielināja triazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 4,4 reizes un 2,3 reizes. Ir novērota triazolāma pastiprināta un ilgstoša ietekme pie vienlaicīgas ārstēšanas ar flukonazolu. Ja ar flukonazolu ārstētiem pacientiem nepieciešams vienlaicīgi lietot benzodiazepīnus, tad jāapsver iespēja samazināt benzodiazepīnu devu, un pacienti atbilstoši jānovēro.

Karbamazepīns: flukonazols inhibē karbamazepīna metabolismu, un novērots, ka karbamazepīna koncentrācija serumā pieaug par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes risks. Var būt nepieciešama karbamazepīna devas pielāgošana, vadoties pēc koncentrācijas mērījumiem/efekta.

Kalcija kanālu blokatori: dažus dihidropiridīna atvasinājumu grupas kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazolam piemīt spēja paaugstināt kalcija kanālu antagonistu sistēmisko iedarbību. Ieteicams bieži pārbaudīt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaikus lietojot flukonazolu (200 mg dienā) un celekoksibu (200 mg), celekoksiba C_{max} un AUC pieauga attiecīgi par 68% un 134%. Ja kombinē celekoksibu ar flukonazolu, var būt nepieciešama uz pusi mazāka celekoksiba deva.

Ciklofosfamīds: vienlaikus ārstējoties ar ciklofosfamīdu un flukonazolu, paaugstinās bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā. Šādu kombināciju var izmantot, ja pievērš uzmanību bilirubīna un kreatinīna līmeņa pieauguma iespējai.

Fentanils: ziņots par vienu nāves gadījumu fentanila intoksikācijas dēļ, iespējams, kas radies fentanila un flukonazola mijiedarbības rezultātā. Turklāt tika pierādīts veseliem brīvprātīgajiem, ka flukonazols būtiski aizkavēja fentanila elimināciju. Paaugstinātā fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas nomākumu. Tāpēc pacientus nepieciešams rūpīgi novērot iespējamā elpošanas nomākuma riska dēļ. Var būt nepieciešama fentanila devas pielāgošana.

HMG CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, piemēram, atorvastatīnu vai simvastatīnu, vai ar CYP2C9 starpniecību, piemēram, fluvastatīnu, pieaug miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja ir nepieciešama kombinēta terapija, jāseko, vai pacientam neparādās miopātijas un rabdomiolīzes simptomi, un jākontrolē kreatinīnkināzes līmenis. Ja ievērojami pieaug kreatinīnkināzes līmenis vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze, vai rodas aizdomas par miopātiju/ rabdomiolīzi, jāpārtrauc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana.

Imunosupresori (piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms):

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Vienlaicīga 200 mg/dienā flukonazola un ciklosporīna (2,7 mg/kg/dienā) lietošana palielināja ciklosporīna AUC 1,8 reizes. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Everolīms: Lai arī nav *in vivo* un *in vitro* pētījumu, flukonazols var palielināt everolīma koncentrāciju serumā caur CYP3A4 inhibīciju.

Sirolīms: flukonazols palielina sirolīma koncentrāciju plazmā, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz sirolīma metabolismu ar CYP3A4 un P glikoproteīnu starpniecību. Šos līdzekļus var kombinēt, pielāgojot sirolīma devu atkarībā no sirolīma efekta/ koncentrācijas.

Takrolīms: flukonazols var paaugstināt iekšķīgi lietotā takrolīma koncentrāciju serumā līdz pat 5 reizēm, jo tas inhibē CYP3A4 mediēto takrolīma metabolismu zarnās. Ievadot takrolīmu intravenozi, būtiskas farmakokinētiskas pārmaiņas nav novērotas. Paaugstinātam takrolīma līmenim var būt nefrotoksiska ietekme. Lietojot takrolīmu iekšķīgi, deva jāsamazina atkarībā no takrolīma koncentrācijas.

Losartāns: flukonazols inhibē losartāna pārvēršanos tā aktīvajā metabolītā (E-31 74), kurš nodrošina lielāko daļu antagonistiskā efekta attiecībā pret angiotensīna II receptoriem, kāds rodas ārstēšanās laikā ar losartānu. Pacienti bieži jākontrolē asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var paaugstināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot flurbiprofēnu kopā ar flukonazolu, flurbiprofēna C_{max} un AUC bija attiecīgi par 23% un 81% augstāki nekā tad, ja flurbiprofēns tika lietots viens pats. Tāpat, ja flukonazols tika lietots kopā ar racēmisku ibuprofēnu (400 mg), farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] gadījumā C_{max} un AUC bija attiecīgi par 15% un 82% lielāki nekā tad, ja lietots tikai racēmiskais ibuprofēns viens pats.

Kaut nav īpaši pētīts, flukonazolam piemīt spēja paaugstināt citu CYP2C9 metabolizēto NPL (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma, diklofenaka) sistēmisko ekspozīciju. Tiek ieteikts sekot, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un NPL toksicitātes pazīmes. Var būt nepieciešama NPL devas pielāgošana.

Fenitoīns: flukonazols inhibē fenitoīna metabolismu aknās. Atkārtota, vienlaicīga 200 mg flukonazola un 250 mg fenitoīna lietošana intravenozi izraisa palielinātu AUC_{24} par 75% un C_{min} par 128%. Ja nepieciešama kombinēta šo zāļu lietošana, jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā, lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes.

Prednizons: ziņots par gadījumu, kad pacientam ar transplantētām aknām, kurš lietoja prednizonu, pārtraucot trīs mēnešus ilgu ārstēšanu ar flukonazolu, attīstījās akūta virsnieru garozas nepietiekamība. Jādomā, ka flukonazola terapijas pārtraukšana izraisījusi pastiprinātu CYP3A4 aktivitāti, rezultātā pieaudzis prednizona metabolisms. Pacienti, kas ilgstoši ārstējas ar flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola terapijas izbeigšanas uzmanīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas nepietiekamības pazīmes.

Rifabutīns: flukonazols paaugstina rifabutīna koncentrāciju serumā, izraisot līdz pat 80% lielu rifabutīna AUC pieaugumu. Ir bijuši ziņojumi par uveītu pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un rifabutīnu. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem rifobutīnu un flukonazolu, ir rūpīgi jānovēro rifobutīna toksicitātes simptomi.

Sakvinavirs: flukonazols, inhibējot CYP3A4 un P glikoproteīna mediēto sakvinavira metabolismu aknās, palielina sakvinavira AUC un C_{max} attiecīgi par aptuveni 50% un 55%. Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav pētīta un varētu būt izteiktāka. Var būt nepieciešama sakvinavira devas pielāgošana.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: flukonazols paaugstina perorālo sulfonilurīnvielas atvasinājumu (hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds, tolbutamīds) plazmas eliminācijas pusperiodu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot flukonazolu kopā ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem, jāseko glikozes līmenim asinīs un atbilstoši jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājumu deva.

Teofilīns: placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā novērots, ka flukonazola lietošana pa 200 mg 14 dienas ilgi izraisīja teofilīna klīrensa samazināšanos plazmā vidēji par 18%. Pacienti, kuri lieto teofilīnu lielās devās vai kuriem citādi ir paaugstināts teofilīna toksicitātes risks, lietojot flukonazolu, rūpīgi jānovēro, lai agrīni diagnosticētu teofilīna intoksikācijas simptomus. Ja toksicitātes simptomi attīstās, tad jāmaina terapija.

Vinca alkaloidi: kaut nav pētīts, flukonazols var paaugstināt *Vinca* alkaloidu (piem., vinkristīna un vinblastīna) līmeni plazmā un izraisīt neirotokiskus efektus, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz CYP3A4.

A vitamīns: saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot kombinētu terapiju ar allo-trans-retinoīdskābi (A vitamīna skābes forma) un flukonazolu, attīstījās ar CNS saistītas nevēlamas blakusparādības cerebrāla pseidotumora veidā, kas izzuda pēc tam, kad pārtraukta flukonazola terapija. Šādu kombināciju var izmantot, taču jāņem vērā ar CNS saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās iespēja.

Vorikonazols (CYP2C9 UN CYP3A4 inhibitors): vienlaicīgi lietojot vorikonazolu (400 mg ik pēc 12 h vienu dienu, tad 200 mg ik pēc 12 h 2,5 dienas) un flukonazolu perorāli (400 mg pirmā dienā, tad 200 mg ik pēc 24 h 4 dienas), 8 veseliem vīriešiem radās palielināts C_{max} un vorikonazola AUC_{τ} par vidēji 57% (90% TI: 20%, 107%) un 79% (90% TI: 40%, 128%). Nav pierādīta mazāku devu un/vai vorikonazola un flukonazola frekvence, kas likvidētu šo ietekmi. Ja vorikonazols tiek lietots secīgi pēc flukonazola, tad sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, ir nepieciešama vorikonazola uzraudzība.

Zidovudīns: flukonazols palielina zidovudīna C_{max} un AUC, attiecīgi, par 84% un 75%, jo iekšķīgi lietotā zidovudīna klīrenss krītas par aptuveni 45%. Lietojot kopā ar flukonazolu, arī zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīnu un flukonazolu, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās ar zidovudīnu saistītas blakusparādības. Var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīskārši krusteniskā pētījumā 18 veselīgiem brīvprātīgajiem novērtēja 1200 mg iekšķīgi lietota azitromicīna vienreizējas devas iedarbību uz 800 mg iekšķīgi lietota flukonazola vienreizējas devas farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekmi uz azitromicīna farmakokinētiku. Nebija būtiskas farmakokinētiskas mijiedarbības starp flukonazolu un azitromicīnu.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: perorāla kombinēta hormonāla kontraceptīvā līdzekļa un daudzkārtējas flukonazola lietošana tika pētīta 2 farmakokinētiskos pētījumos. Pētījumā, lietojot 50 mg flukonazola, netika novērota būtiska ietekme uz hormonu līmeni, taču, lietojot zāles pa 200 mg dienā, novēroja AUC pieaugumu etinilestradiolam par 40% un levonorgestrēlam par 24%. Tas liecina, ka daudzkārtēja flukonazola lietošana minētajās devās nevarētu ietekmēt perorālā kombinētā pretapaugļošanās līdzekļa efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par vairākiem simptomiem grūtniecē, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli.

Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālijām zīdaiņiem (ieskaitot brachicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinestozu, kuru mātēm ārstēja kokcidioidozi 3 vai vairākus mēnešus ar lielām (400- 800 mg dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroti teratogēni efekti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Flukonazolu standarta devās grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav skaidri pamatota nepieciešamība.

Flukonazolu lielās devās un/ vai ilgstoši grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot smagas vai potenciāli letālas sēnīšu infekcijas formas.

Zīdīšanas periods

Flukonazols mātes pienā nonāk mazākā koncentrācijā nekā plazmā. Bērna barošanu ar krūti var turpināt pēc vienreizējas 200 mg vai mazākas flukonazola standarta devas. Bērna zīdīšana nav ieteicama pēc atkārtotas vai lielas flukonazola devas lietošanas.

Fertilitāte

Flukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu Diflucan ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni vai krampjiem (skatīt apakšpunktu 4.8) Diflucan lietošanas laikā un šo simptomu gadījumā jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk (>1/10) ziņotās blakusparādības ir galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un izsitumi.

Diflucan terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); reti (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10.000 līdz <1/1.000); ļoti reti (<1/10.000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Miegainība, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji, parestēzija, reibonis, izmainīta garšas sajūta	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi		<i>Vertigo</i>	
Sirds funkcijas traucējumi			<i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4), pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4)
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, meteorisms, sausa mute	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	Holestāze (skatīt apakšpunktu 4.4), dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)	Aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulāra nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulārs bojājums (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4)	Medikamentozi izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4), nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4), nieze, pastiprināta svīšana	Toksiska epidermāla nekrolīze, (skatīt apakšpunktu 4.4), Stīvensa-Džonsona sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4), akūta vispārēja eksantematoza pustuloze (skatīt apakšpunktu 4.4), eksfoliatīvs dermatīts, angioneirotiskā tūska, sejas tūska, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, savārgums, nespēks, drudzis	
--	--	---------------------------------------	--

Pediatriskā populācija

Pediatrisku klīnisko pētījumu laikā, izņemot indikāciju „Ģenitāliju kandidoze”, novērotās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kā arī to biežums būtiski neatšķīrās no novērotā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par flukonazola pārdozēšanas gadījumiem, kas izpaudās ar halucinācijām un vienlaicīgu paranoīdu uzvedību.

Zāļu pārdozēšanas gadījumā jāapsver simptomātiska ārstēšana (ja nepieciešams, veicot palīgpasākumus un kuņģa skalošanu).

Tā kā flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu, forsēta diurēze var paātrināt zāļu elimināciju. Pēc trīs stundu hemodialīzes flukonazola koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ klasifikācija

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājums, ATĶ kods: J02AC01.

Darbības veids

Flukonazols ir triazola pretsēnīšu līdzeklis. Tā galvenais darbības veids ir ar sēnīšu citohroma P 450 inhibīcijas starpniecību 14 alfa-lanosterīna demetilēšana, kas ir būtisks solis sēnīšu ergosterola biosintēzē. 14 alfa-metil sterīnu uzkrāšana korelē ar turpmāko ergosterola zaudēšanu sēnīšu šūnu membrānā, un var būt atbildīga par flukonazolu pretsēnīšu aktivitāti. Ir pierādīts, ka flukonazolam ir daudz selektīvāka iedarbība uz sēnīšu citohroma P 450 enzīmiem, nekā dažādu zīdītāju citohroma P 450 enzīmu sistēmām.

Lietojot flukonazolu 50 mg dienā līdz 28 dienām ilgi, nav novērota ietekme uz testosterona koncentrāciju plazmā vīriešiem vai steroīdu koncentrāciju sievietēm reproduktīvā vecumā. Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem flukonazola lietošanai 200 līdz 400 mg dienā nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulējošu atbildi. Mijiedarbības pētījumi ar antipirīnu liecina, ka flukonazola 50 mg vienas vai vairāku devu lietošana neietekmē tā metabolismu.

Jutīgums *in vitro*

In vitro flukonazols uzrāda pretsēnīšu aktivitāti pret vairumu klīniski kopējām *Candida* sugām (ieskaitot *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ir plašas jutīguma robežas, bet *C. krusei* ir izturīgs pret flukonazolu.

Flukonazols arī uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Cryptococcus neoformans* un *Cryptococcus Gattii*, kā arī pret endēmiskām formām *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* un *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/ FD attiecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pastāv savstarpēja saistība starp MIK vērtību un efektivitāti attiecībā pret *Candida spp* izraisītu eksperimentālo mikozi. Klīniskos pētījumos ir gandrīz 1:1 lineāra attiecība starp AUC un flukonazola devu. Ir arī tieša, kaut nepilnīga saistība starp AUC vai devu un veiksmīgu

klīniskās atbildes reakciju mutes kandidozes un mazākas pakāpes kandidēmijas ārstēšanu. Tāpat mazāk iespējams ir izārstēt infekcijas, ko izraisa celmi ar lielāku flukonazola MIK.

Rezistences mehānisms (-i)

Candida spp. ir izveidojusies virkne rezistences mehānismu pret azola tipa pretsēnīšu līdzekļiem. Sēnīšu celmiem, kuriem ir izveidojies viens vai vairāki no šiem rezistences mehānismiem, ir zināma augsta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) pret flukonazolu, kas nelabvēlīgi ietekmē efektivitāti *in vivo* un klīniski.

Ir bijuši ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans*, un kas bieži vien nav jutīgas pret flukonazolu (piemēram, *Candida krusei*). Šādos gadījumos var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

Robežlielumi (saskaņā ar EUCAST)

Balstoties uz farmakokinētikas / farmakodinamikas (FK / FD) datu analīzi, EUCAST AFST (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas Pretsēnīšu uzņēmības pārbaudes apakškomiteja) ir noteikusi robežlielumus *Candida* sugu jutīgumam *in vitro* un klīniskai atbildes reakcijai pret flukonazolu (*EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2*). Šie robežlielumi ir sadalīti kā ar sugām nesaistīti robežlielumi, kas ir noteikti galvenokārt pamatojoties uz FK/FD datiem un ir neatkarīgi no MIK izkliedes starp specifiskām sugām, un ar tām sugām saistīti robežlielumi, kuras visbiežāk ir saistītas ar cilvēku inficēšanos. Šie robežlielumi ir norādīti šajā tabulā:

Pretsēnīšu līdzeklis	Ar sugām saistīti robežlielumi (J≤/R>)					Ar sugām nesaistīti robežlielumi ^A J≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazols	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

J = Jutīgs, R = Rezistents

A = Ar sugām nesaistīti robežlielumi galvenokārt noteikti pamatojoties uz FK/FD datiem un nav atkarīgi no MIK izkliedes starp specifiskām sugām.

-- = Jutīguma pārbaude nav rekomendēta, jo sugas ir slikts mērķis terapijai ar šīm zālēm.

IE = Nav pietiekošu pierādījumu, ka attiecīgās sugas ir labs mērķis terapijai ar šīm zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas pēc intravenozas ievadīšanas vai iekšķīgas lietošanas.

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols labi uzsūcas, un tā koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90%, salīdzinot ar līmeni, kas iegūts pēc intravenozas ievadīšanas. Vienlaikus uztura lietošana neietekmē perorālo uzsūkšanos. Tukšā dūšā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1,5 stundu pēc devas lietošanas. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Deviņdesmit procentu vienmērīgs līmenis plazmā tiek sasniegts 4.- 5. dienā, lietojot atkārtoti vienreiz dienā. Piesātinošās devas lietošana (1. dienā), kas ir divreiz lielāka nekā dienas deva, 90% vienmērīgu koncentrāciju plazmā sasniedz 2.dienā.

Izplatīšanās

Šķietamais izplatīšanās tilpums aptuveni atbilst kopējam ķermeņa ūdens daudzumam. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema (11-12%).

Flukonazols labi iekļūst visos pētītajos ķermeņa šķidrums. Flukonazola līmenis siekalās un krēpās ir līdzīgs līmenim plazmā. Pacienti ar sēnīšu meningītu, flukonazola līmenis cerebrospinalajā šķidrumā ir aptuveni 80% no attiecīgās koncentrācijas plazmā.

Augstāka flukonazola koncentrācija nekā serumā ir sasniegta ādā - epidermas virsējā slānī (*stratum corneum*), epidermā - dermā un sviedru dziedzeros. Flukonazols uzkrājas epidermas virsējā slānī. Lietojot flukonazolu pa 50 mg vienu reizi dienā, tā koncentrācija pēc 12 dienām bija 73 µg/g, un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas koncentrācijas bija vēl 5,8 µg/g. Pēc 150 mg devas vienu reizi nedēļā, flukonazola koncentrācija epidermas virsējā slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas joprojām bija 7,1 µg/g.

Flukonazola koncentrācija nagos pēc 4 mēnešu lietošanas pa 150 mg vienu reizi nedēļā bija 4,05 µg/g veselos nagos un 1,8 µg/g slimos nagos, un flukonazols bija nosakāms nagu paraugos vēl 6 mēnešus pēc terapijas beigām.

Biotransformācija

Flukonazols tiek metabolizēts tikai nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioaktīvās devas tiek izvadīti ar urīnu izmainītā veidā. Flukonazols ir selektīvs izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors (skatīt apakšpunktu 4.5). Flukonazols ir arī izoenzīma CYP2C19 inhibitors.

Izdalīšanās

Flukonazola plazmas izdalīšanās pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, apmēram 80% no ievadītās devas parādās urīnā neizmainītā veidā. Flukonazola klīrenss ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Nav pierādījumu par cirkulējošiem metabolītiem.

Garš plazmas izdalīšanās pusperiods ir pamats vienreizējas devas lietošanai maksts kandidozes gadījumā, lietošanai vienreiz dienā un vienu reizi nedēļā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ <20 ml/min) eliminācijas pusperiods pieaug no 30 līdz 98 stundām. Tā rezultātā ir nepieciešama devas samazināšana. Flukonazolu var izvadīt ar hemodialīzi un mazākā mērā ar peritoneālo dialīzi. Pēc trim stundām hemodialīzes seansa apmēram 50% no flukonazola ir izvadīts no asinīm.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētiskie dati ir novērtēti 113 bērniem 5 pētījumos; 2 vienreizējas devas pētījumos, 2 vairāku devu pētījumos un pētījumā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem. Viena pētījuma dati nav interpretējami pētījuma laikā veikto formulēšanas izmaiņu dēļ. Papildus dati tika iegūti no līdzjūtības pētījumiem.

Pēc flukonazola ievadīšanas devā 2-8 mg /kg bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 15 gadiem, tika konstatēts AUC 38 µg.h/ml uz vienu 1 mg/kg devas vienību. Vidējais flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods svārstās robežās no 15 līdz 18 stundām, un sadalījuma tilpums pēc vairākkārtējām devām bija aptuveni 880 ml/kg. Augstāks flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods (aptuveni 24 stundas) tika konstatēts pēc vienreizējas devas. Tas ir salīdzināms ar flukonazola plazmas eliminācijas pusperiodu pēc vienreizējas devas 3 mg/kg iv ievadīšanas bērniem vecumā no 11 dienām līdz 11 mēnešiem. Izklīdes tilpums šajā vecuma grupā bija aptuveni 950 ml/kg.

Flukonazola lietošanā jaundzimušajiem pieredze ir ierobežota tikai ar farmakokinētiskiem pētījumiem priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. 12 priekšlaicīgi jaundzimušajiem ar vidējo grūtniecības ilgumu apmēram 28 nedēļas vidējais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 24 stundas (robežās no 9- 36 stundām) un vidējais dzimšanas svars bija 0,9 kg (diapazons no 0,75 līdz 1,10 kg). Septiņiem pacientiem pabeidza protokolu; visas piecas flukonazola 6 mg/kg intravenozas infūzijas devas tika ievadītas ik pēc 72 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods bija 74 stundas (robežās 44-185) 1. dienā, kas ar laiku samazinājās vidēji līdz 53 (robežās 30-131) 7. dienā un 47 (robežās 27-68) 13. dienā. Zemlīknes (mikrogrami.h/ml) laukums 1.dienā bija 271 (robežās 173- 385) un palielinājās līdz vidējam lielumam 490 (robežās 292 -734) 7.dienā un samazinājās vidēji līdz 360 (robežās 167-566) 13.dienā. Izplatīšanās tilpums (ml/kg) bija 1183 (robežās 1070-1470) 1.dienā un ar laiku palielinājās vidēji līdz 1184 (robežās 510-2130) 7. dienā un 1328 (robežās 1040-1680) 13.dienā.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Farmakokinētikas pētījums tika veikts 22 pacientiem, 65 gadus veciem vai vecākiem, kuri saņēma vienreizēju 50 mg iekšķīgu flukonazola devu. Desmit no šiem pacientiem vienlaikus saņēma diurētiskos līdzekļus. C_{max} bija 1,54 g/ml un notika 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais AUC bija $76,4 \pm 20,3$ µg.h/ml, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 46,2 stundas. Šie farmakokinētiskie dati ir augstāki nekā attiecīgie dati veseliem jauniem, brīvprātīgiem vīriešiem. Diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana būtiski neizmainīja AUC vai C_{max} . Bez tam kreatinīna klīrenss (74 ml/min), procentuālais ar urīnu neizmainītā veidā izvadīto zāļu daudzums (0-24 stundas, 22%) un flukonazola nieru klīrenss (0,124 ml/min/kg) veciem cilvēkiem kopumā bija zemāks nekā jaunākiem brīvprātīgajiem. Tādējādi flukonazola dispozicijas izmaiņas gados vecākiem cilvēkiem ir saistītas ar samazinātu nieru funkciju šai grupai.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Iedarbība neklīniskajos pētījumos tika novērota tikai pie ekspozīcijas, kas pārsniedza iedarbību uz cilvēku, norādot mazu saistību ar klīnisko lietošanu.

Kancerogēnēze

Flukonazols neuzrādīja iespējamu kancerogēnu iedarbību pelēm un žurkām, lietojot to iekšķīgi 24 mēnešus devās pa 2,5, 5 vai 10 mg/kg/dienā (aptuveni 2-7 reizes pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem). Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar 5 un 10 mg/kg/dienā, biežāk tika novērota hepatocelulāra adenoma.

Reproduktīvā toksicitāte

Flukonazols neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu auglību, ārstējot iekšķīgi ar dienas devu pa 5, 10 vai 20 mg/kg vai parenterāli ar dienas devu 5, 25 vai 75 mg/kg.

Iedarbība uz augli nebija, lietojot devās pa 5 vai 10 mg/kg; pastiprinātas augļa anatomiskās izmaiņas (kā papildus ribas, nieru blodiņas dilatācija) un aizkavēta pārkaulošanās tika novērota pie 25 un 50 mg/kg un lielākām devām. Devās no 80 mg/kg līdz 320 mg/kg žurkām tika novērota pastiprināta embrioletalitāte un tādas augļa anomālijas, kā nelīdzenas ribas, aukslēju šķeltne un patoloģiska galvaskausa sejas daļas pārkaulošanās.

Dzemdību sākums tika nedaudz aizkavēts pie iekšķīgas devas 20 mg/kg, un dažām mātītēm tika novērotas grūtas vai ilgas dzemdības, ievadot zāles intravenozi devās pa 20 mg/kg un 40 mg/kg. Lietojot šādās devās, dzemdību traucējumi izpaudās ar nedaudz palielinātu nedzīvi dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu jaundzimušo izdzīvošanu. Šāda iedarbība uz dzemdību iznākumu ir saistīta ar sugām raksturīgu estrogēnu - flukonazols lielās devās samazina tā daudzumu. Šādas hormonu izmaiņas netika novērotas ar flukonazolu ārstētām sievietēm (skatīt apakšpunktu 5.1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Saharoze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Titāna dioksīds (E 171)

Ksantāna gumija

Nātrija citrāts

Bezūdens citronskābe

Nātrija benzoāts

Dabīga apelsīnu smaržviela (satur apelsīnu eļļu un maltodekstrīnu)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Uzglabāšanas laiks pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir 24 mēneši.

Uzglabāšanas laiks pagatavotai suspensijai ir 28 dienas.

Pagatavota suspensija: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai 10 mg/ml un 40 mg/ml (60 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai 10 mg/ml (175 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Par pagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumiem skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

60 ml vai 175 ml augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar plastmasas, bērniem neatveramu vāciņu vai uzskrūvējamu alumīnija vāciņu, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas pēc pagatavošanas dod baltu vai gandrīz baltu suspensiju ar apelsīnu smaržu.

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai:

60 ml pudele satur 24,4 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Pēc pagatavošanas tiek iegūti 40 ml suspensijas, no kuriem izmantojamais tilpums ir 35 ml.

175 ml pudele satur 67,1 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Pēc pagatavošanas tiek iegūti 110 ml suspensijas, no kuriem izmantojamais tilpums ir 100 ml.

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai:

60 ml pudele satur 24,4 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Pēc pagatavošanas tiek iegūti 40 ml suspensijas, no kuriem izmantojamais tilpums ir 35 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

60 ml pudelei var būt pievienota 5 ml mērkarote un/vai 5 ml graduēta šļirce ar iespiežamu pudeles adapteri.

175 ml pudelei klāt pīvienota mērglāzīte.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Norādījumi atšķaidīšanai:

Pēc pagatavošanas tiek iegūta balta vai gandrīz balta suspensija ar apelsīnu smaržu.

60 ml pudelei:

1. Viegli uzsist pa pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Pievienot nelielu daudzumu tīra ūdens un enerģiski sakratīt. Pievienot ūdeni līdz atzīmei, kas norādīta uz pudeles (atbilst pievienotiem 24 ml ūdens).
3. Labi sakratīt 1 līdz 2 minūtes, līdz tiek iegūta homogēna suspensija.
4. Uz pudeles uzlīmes uzrakstīt pagatavotās suspensijas derīguma termiņu (pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 28 dienas).

175 ml pudelei: (piemērojams gadījumos, ja produkts tiek pārdots Jūsu valstī)

1. Viegli uzsist pa pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Nomērīt 66 ml ūdens un pievienot ūdeni pudelē.
3. Labi sakratīt 1 līdz 2 minūtes, līdz tiek iegūta homogēna suspensija.
4. Uz pudeles uzlīmes uzrakstīt pagatavotās suspensijas derīguma termiņu (pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 28 dienas).

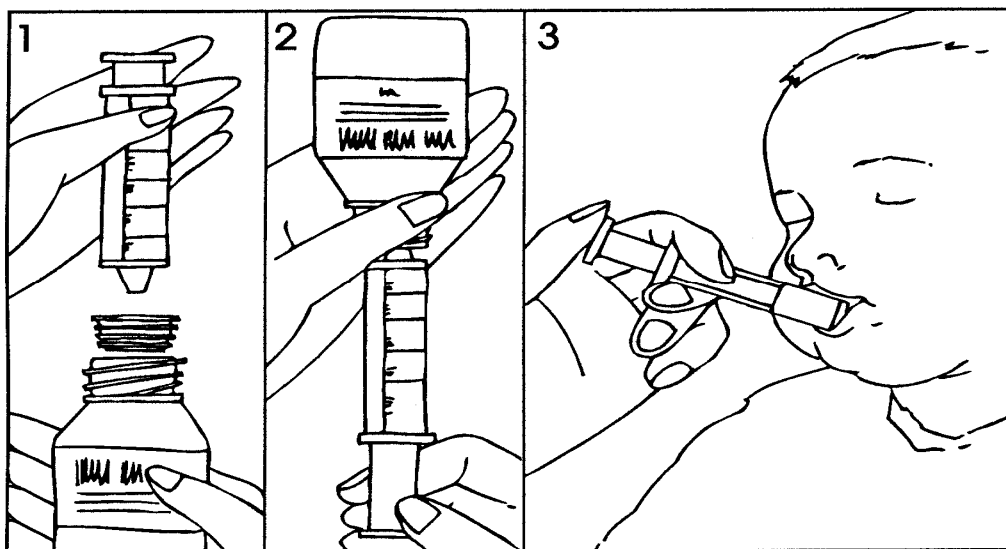
Norādījumi lietošanai:

Aiztaisītu pudeli kārtīgi sakratīt pirms katras lietošanas reizes.

Norādījumi pediātriskās šļirces lietošanai: (piemērojams gadījumos, ja produkts tiek pārdots Jūsu valstī)

Pagatavoto suspensiju kārtīgi sakratīt.

1. Atvērt pudeli (aizsargvāciņu);
2. Ievietot pudeles adapteri ar pievienotu šļirci pudeles kaklā (1,2 - skatīt 1.zīmējumu);
3. Apgriezt pudeli ar šļirci otrādi un paņemt nepieciešamo, ārsta nozīmēto suspensijas daudzumu (2. zīmējums). Atzīmes uz šļirces norāda ml. Bērnu deva nedrīkst pārsniegt pieaugušo maksimālo devu (skatīt apakšpunktu 4.2).
4. Izņemt šļirci no pudeles;
5. Jaunākiem bērniem zāles var ievadīt no šļirces tieši mutē. Zāļu ievadīšanas laikā bērnam jāatrodas stāvus. Pagrieziet šļirci pret vaiga iekšpusi; lēnām iespiediet zāles bērna mutē (3.zīmējums). Vecākiem bērniem zāles var pārliet karotē un dot bērnam izdzert.
6. Pēc lietošanas šļirci izskalot.
7. Aizvērt pudeli ar aizsargvāciņu; pudeles adapters paliek pudeles kaklā.



Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Jebkurš neizmantotais suspensijas daudzums jāiznīcina 28 dienas pēc suspensijas pagatavošanas.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (Dalībvalsts/Aģentūra) mājas lapā

[Aizpilda nacionāli]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 2 mg/ml šķīdums infūzijām
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katri 25 ml šķīduma infūzijām satur 50 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 50 ml šķīduma infūzijām satur 100 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 100 ml šķīduma infūzijām satur 200 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 200 ml šķīduma infūzijām satur 400 mg flukonazola (fluconazolum).

Katrs mililitrs šķīduma satur 2 mg flukonazola.

Palīgvielas: katrs mililitrs satur arī 9 mg nātrija hlorīda (atbilst 0,154 mmol nātrija).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Diflucan ir indicēts šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 5.1).

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem:

- Kriptokokāla meningīta ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Kokcidioidomikozes ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Invazīvās kandidozes ārstēšanai.
- Glotādu kandidozes ārstēšanai, ieskaitot orofaringeālu, ezofageālu kandidozi, kandidūriju un hronisku ādas un glotādu kandidozi.
- Hroniskas mutes dobuma atrofiskas kandidozes ārstēšanai (saistīta ar zobu protēžu lietošanu), ja zobu higiēna un lokālā ārstēšana ir nepietiekama.

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem profilaksei šādos gadījumos:

- Pacientiem ar kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtšanās risks.
- HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts orofaringeālu vai ezofageālu kandidožu recidīvu gadījumu risks.
- Kandidožu infekciju profilaksei pacientiem ar ilgstošu neitropēniju (piemēram, pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kas saņem ķīmijterapiju vai pacientiem, kuriem tiek veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (skatīt apakšpunktu 5.1)).

Diflucan ir indicēts jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem, vecumā no 0 līdz 17 gadiem:

Diflucan lieto gļotādu kandidozes (orofaringeālas, ezofageālas) ārstēšanai, invazīvas kandidozes, kriptokoku meningīta ārstēšanai un sēnīšu infekciju profilaksei pacientiem ar nomāktu imunitāti. Diflucan var lietot kā uzturošu terapiju bērniem, lai novērstu kriptokokāla meningīta recidīvu, kuriem ir augsts atkārtšanās risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Terapiju var uzsākt, pirms ir iegūti mikoloģiskie rezultāti, kā arī citi laboratorie izmeklējumi. Kad rezultāti ir zināmi, terapija ir jāpieskaņo atbilstoši tiem.

Jāņem vērā ārstēšanas vadlīnijas par atbilstošu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Izvēloties devu, jāņem vērā sēnīšu infekcijas raksturs un smaguma pakāpe. Infekciju ārstēšana, kur nepieciešama daudzkārtēja zāļu lietošana, jāturpina līdz klīniskai un laboratoriskai sēnīšu infekcijas aktīvās stadijas izzušanai. Neadekvāts ārstēšanas ilgums var izraisīt aktīvās infekcijas recidīvu.

Pieaugušie:

Indikācijas		Devas	Ārstēšanas ilgums
Cryptococcosis	- Kriptokoku meningīta ārstēšana	Piesātinošā deva: 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 200 mg līdz 400 mg dienā	Parasti vismaz 6 līdz 8 nedēļas. Dzīvību apdraudošu infekciju gadījumos dienas deva var tikt palielināta līdz 800 mg.
	- Uzturošā terapija, lai novērstu kriptokoku izraisītu slimību recidīvus pacientiem ar paaugstinātu atkārtšanās risku	200 mg dienā	Ilgstoši pa 200 mg dienā
Coccidioidomycosis		200 mg līdz 400 mg	11 līdz 24 mēneši vai ilgāk, atkarībā no pacienta. Dažu infekciju, it īpaši meningeālo slimību gadījumos, var apsvērt dienas devu 800 mg.
Invazīvā kandidoze un citu sēnīšu infekcijas		Piesātinošā deva: 800 mg 1. dienā Uzturošā deva: 400 mg dienā	Kopumā ieteicamais kandidēmijas ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas pēc pirmajiem negatīvajiem asins kultūras rezultātiem un ar kandidēmiju saistīto simptomu un pazīmju atrisināšanos.

Gļotādu kandidozes ārstēšana	- Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg līdz 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	7 līdz 21 diena (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Ezofageāla kandidoze	Piesātinošā deva: 200 mg līdz 400 mg 1. dienā Uzturošā deva: 100 mg līdz 200 mg dienā	14 līdz 30 dienas (līdz orofaringeālas kandidozes remisijai). Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Kandidūrija	200 mg līdz 400 mg dienā	7 līdz 21 diena. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar nopietni traucētu imunitātes funkciju
	- Hroniska atrofiska kandidoze	50 mg dienā	14 dienas
	- Hroniska gļotādu kandidoze	50 mg līdz 100 mg dienā	Līdz 28 dienām. Ilgāks periods var būt nepieciešams pacientiem ar smagām infekcijām vai nopietni traucētu imunitāti un infekciju.
Gļotādu kandidozes recidīvu profilakse ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts recidīvu attīstīšanās risks	- Orofaringeāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
	- Ezofageāla kandidoze	100 mg līdz 200 mg dienā vai 200 mg 3 reizes nedēļā	Ilgstoši pacientiem ar hronisku imunosupresiju.
Sēnīšu infekciju profilakse pacientiem ar ilgstošu neitropēniju		200 mg līdz 400 mg	Terapija jāuzsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākuma un jāturpina vēl 7 dienas pēc neitrofīlu skaita atjaunošanās virs 1000/mm ³ .

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkciju traucējumiem (skatīt „Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem”).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama. Lietojot flukonazolu atkārtoti, pacientiem (iekaitot pediatriko populāciju) ar nieru funkciju traucējumiem, jāsaņem sākuma deva no 50 mg līdz

400 mg, atkarībā no indikācijai ieteicamās dienas devas. Pēc sākotnējās piesātinošās devas dienas deva (atbilstoši indikācijai) jāmaina atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts tabulā:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Procenti no ieteicamās devas daudzuma
>50	100%
≤50 (bez dialīzes)	50%
Regulāra dialīze	100% pēc katras dialīzes

Pacientiem, kuriem veic dialīzi regulāri, jāsaņem 100% no ieteicamās devas pēc katras dialīzes. Dienās, kad neveic dialīzi, pacientiem jāsaņem samazināta deva, ņemot vērā kreatinīna klīrensu.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ flukonazols ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir aknu disfunkcija (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā nedrīkst pārsniegt maksimālo dienas devu 400 mg.

Tāpat kā līdzīgām infekcijām pieaugušiem, terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskās un mikoloģiskās atbildes. Diflucan tiek lietots kā vienreizēja dienas deva.

Pediatriskiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem lietošanu skatīt sadaļā „*Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem*”. Flukonazola farmakokinētika pediatriskiem pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta (Par jaundzimušiem, kuriem bieži tiek novērots nieru brieduma trūkums, skatīt tālāk).

Zīdaiņi, mazi bērni un bērni (vecumā no 28 dienām līdz 11 gadiem):

Indikācija	Devas	Rekomendācijas
- Ģlotādu kandidoze	Sākuma deva: 6 mg/kg Uzturošā deva: 3 mg/kg dienā	Sākuma devu var izmantot pirmajā dienā, lai ātrāk sasniegtu vienmērīgu koncentrāciju
- Invazīvās kandidozes - Kriptokokāls meningīts	Deva: 6 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
Uzturošā terapija kriptokokāla meningīta recidīvu profilaksei bērniem, kam ir augsts atkārtotās risks	Deva: 6 mg/kg dienā	Atkarībā no slimības smaguma
- <i>Candida</i> izraisītu infekciju profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti	Deva: 3 līdz 12 mg/kg dienā	Atkarībā no izraisītās neitropēnijas pakāpes un ilguma (skatīt devas pieaugušajiem)

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem):

Atkarībā no svara un attīstības atbilstoši vecumam, ārstam jāizvērtē, kuras devas (pieaugušo vai bērnu) ir visatbilstošākās. Klīniskie dati uzrāda, ka bērniem ir augstāks flukonazola klīrenss, salīdzinot ar novērotajiem pieaugušajiem. 100, 200 un 400 mg deva pieaugušiem atbilst devai 3, 6 un 12 mg/kg, lai sasniegtu salīdzināmu sistēmisko iedarbību.

Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 27 dienām):

Jaundzimušajiem flukonazols izdalās lēnām. Ir pieejami daži farmakokinētiskie dati, kas pamato devas jaundzimušajiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Vecuma grupa	Devas	Rekomendācijas
Jaundzimušie (vecumā no 0 līdz 14 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 72 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 72 stundām
Jaundzimušie (vecumā no 15 līdz 27 dienām)	Tikpat liela deva mg/kg, kā zīdaiņiem, mazbērniem un bērniem, bet ievada ik pēc 48 stundām.	Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 12 mg/kg ik pēc 48 stundām

Lietošanas veids

Diflucan var lietot gan iekšķīgi, gan intravenozi. Ievadīšanas veids ir atkarīgs no slimnieka klīniskā stāvokļa. Pārejot no intravenoza ievadīšanas veida uz iekšķīgu vai otrādi, zāļu dienas deva nav jāmaina.

Intravenozā infūzija jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 10 ml/min. Diflucan ir šķīdums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdā, katri 200 mg (100 ml pudele) satur 15 mmol Na⁺ un Cl⁻. Tā kā Diflucan ir pieejams kā nātrija hlorīda šķīdums, pacientiem, kuriem nepieciešams ierobežot nātrija vai šķidruma uzņemšanu, jāapsver šķidruma ievadīšanas ātrums.

Instrukciju, kā lietot zāles, skatīt apakšpunktā 6.6.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kas saistīta ar radniecīgiem azola savienojumiem, vai pret jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Vienlaicīga terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri saņem flukonazolu atkārtotās devās 400 mg dienā un vairāk, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem par atkārtotu devu mijiedarbību. Pacienti, kuri ārstējas ar flukonazolu, nedrīkst vienlaicīgi lietot citas zāles, kas pagarina QT intervālu un tiek metabolizētas ar enzīma P450 (CYP) 3A4 palīdzību, kā cisaprīdu, astemizolu, pimoziņu, hinidīnu un eritromicīnu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tinea capitis

Ir pētījumi par flukonazola ārstēšanu *tinea capitis* gadījumos bērniem. Tika pierādīts, ka flukonazols nav pārāks par grizeofulvīnu, un vispārējā efektivitāte bija mazāka nekā 20%. Tāpēc Diflucan nevajadzētu lietot *tinea capitis* ārstēšanai.

Kriptokokoze

Par efektivitāti flukonazola ārstēšanā, kad kriptokokoze ir radusies citās vietās (piemēram, plaušu un ādas kriptokokoze), pierādījumi ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Dziļas endēmiskas mikoze

Pierādījumi par flukonazola efektivitāti, ārstējot endēmisko mikožu citas formas, piemēram, *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* un *histoplasmosis*, ir ierobežoti, kas traucē izstrādāt devu rekomendācijas.

Nieru un urīnizvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir nieru disfunkcija (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu un žults izvades sistēma

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi.

Ar Diflucan lietošanu retos gadījumos saista toksisku aknu bojājumu, ieskaitot letālus gadījumus, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām. Gadījumos, kad flukonazola lietošana saistīta ar hepatotoksicitāti, nebija nepārprotamas saistības ar dienas devu, terapijas ilgumu, pacienta dzimumu vai vecumu. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientus, kuriem flukonazola lietošanas laikā rodas izmaiņas aknu funkciju testos, rūpīgi jāuzrauga, lai pārliecinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi. Pacients jābrīdina par simptomiem, kas var smagi ietekmēt aknu darbību (it sevišķi, astēnija, anoreksija, pastāvīgi slikta dūša, vemšana un dzelte). Tādā gadījumā ārstēšana ar flukonazolu jāpārtrauc nekavējoties, un pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Kardiovaskulārā sistēma

Daži azoli, ieskaitot flukonazolu, tiek saistīti ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG). Novērojumos zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuri saņēmuši flukonazolu, ļoti reti bijuši QT pagarinājuma un *torsade de pointes* gadījumi. Šie ziņojumi ietvēra ļoti slimus pacientus ar vairākiem blakus riska faktoriem, tādiem kā strukturāla sirds slimība, elektrolītu disbalanss un līdztekus lietotas zāles, kas varētu būt kā veicinošs faktors.

Diflucan ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem ir šādi iespējami proaritmiski stāvokļi. Vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Halofantrīns

Halofantrīns ieteicamās terapeitiskās devās pagarina QTc intervālu, un tas ir CYP3A4 substrāts. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dermatoloģiskas reakcijas

Lietojot flukonazolu, pacientiem reti attīstās eksfoliatīvas ādas izmaiņas, tādas kā Stīvensa - Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS slimnieki ir vairāk predisponēti smagām ādas reakcijām uz daudziem medicīniskiem produktiem. Ja pacientiem, kuriem ar flukonazolu ārstē virspusējās sēnīšu infekcijas, veidojas izsitumi, turpmākā terapija ar šīm zālēm ir jāpārtrauc. Ja, ārstējot invazīvu vai sistēmisku kandidozi, parādās izsitumi uz ādas, pacients rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja attīstās bullozs ādas bojājums vai multiforma eritēma.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos novērota anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citohroms P450

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī CYP2C19 inhibitors. Jānovēro pacienti, kuri ārstējas ar Diflucan un līdztekus lieto zāles ar mazu terapeitiskās darbības platumu un kuras tiek metabolizētas ar CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 (skatīt apakšpunktu 4.5).

Terfenadīns

Vienlaicīga flukonazola lietošana devās, kas ir zemākas par 400 mg dienā, kopā ar terfenadīnu ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Palīgvielas

Šīs zāles satur 0,154 mmol nātrija vienā mililitrā šķīduma. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta:

Cisaprīds: ir bijuši ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot *torsade de pointes*, pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un cisaprīdu. Kontrolētā pētījumā novērots, ka vienlaicīga flukonazola lietošana 200 mg reizi dienā un cisaprīda lietošana 20 mg četras reizes dienā izraisa būtisku cisaprīda līmeņa pieaugumu plazmā un QTc intervāla pagarināšanos. Flukonazola lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Terfenadīns: tā kā konstatēti smagi sirds ritma traucējumi, kas saistīti ar QTc intervāla pagarināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņēmuši terfenadīnu un azola tipa pretsēnīšu līdzekļus, tika veikti mijiedarbības pētījumi. Vienā pētījumā, lietojot flukonazolu 200 mg dienā, netika pierādīta QTc intervāla pagarināšanās. Citā pētījumā, lietojot flukonazolu 400 mg un 800 mg dienā, tika pierādīts, ka, lietojot flukonazolu 400 mg dienā un vairāk vienlaicīgi ar terfenadīnu, ievērojami paaugstinās terfenadīna līmenis plazmā. Flukonazola lietošana devā 400 mg vai vairāk vienlaikus ar terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Lietojot flukonazolu devā, kas mazāka par 400 mg dienā, vienlaikus ar terfenadīnu, pacienta stāvoklis rūpīgi jānovēro.

Astemizols: flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana var samazināt astemizola klīrensu. Astemizola koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un astemizola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pimozīds: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar pimozīdu var kavēt pimozīda metabolismu. Rezultātā paaugstinātā pimozīda koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un pimozīda vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Hinidīns: kaut *in vitro* vai *in vivo* nav pētīts, flukonazola lietošana kopā ar hinidīnu var kavēt hinidīna metabolismu. Rezultātā paaugstinātā hinidīna koncentrācija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti – *torsade de pointes* rašanos. Flukonazola un hinidīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Eritromicīns: flukonazola un eritromicīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās.

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Halofantrīns: Flukonazols var paaugstināt halofantrīna līmeni plazmā, jo tam ir inhibējoša iedarbība uz CYP3A4. Flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana var potenciāli paaugstināt kardiotoxiskitātes risku (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un ar to saistīto pēkšņas nāves risku. No šādas kombinācijas jāizvairās.

Sekojošu zāļu vienlaicīga lietošana prasa piesardzību un devas pielāgošanu:

Citu zāļu ietekme uz flukonazolu

Rifampicīns: flukonazola un rifampicīna vienlaikus lietošana samazina flukonazola AUC par 25% un plazmas izdalīšanās pusperiodu par 20%. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto rifampicīnu, būtu jāapsver flukonazola devas palielināšana.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka tad, kad perorāli lieto flukonazolu vienlaikus ar pārtiku, cimetidīnu, antacīdiem vai pēc kopējās ķermeņa apstarošanas pie kaulu smadzeņu transplantācijas, netika novēroti klīniski nozīmīgi flukonazola uzsūkšanās traucējumi.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors. Flukonazols ir arī izozīma CYP2C19 inhibitors. Bez novērotās/dokumentētās mijiedarbības, kas aprakstīta tālāk, pastāv risks, ka plazmā var pieaugt arī citu, CYP2C9 un CYP3A4 metabolizēto savienojumu koncentrācija, ja tos lieto līdztekus flukonazolam. Tādēļ jābūt piesardzīgiem, izmantojot šādas kombinācijas, un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola garā eliminācijas pusperioda dēļ enzīmus inhibējošais flukonazola efekts saglabājas vēl 4–5 dienas pēc tam, kad pārtraukta flukonazola lietošana (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: flukonazola (400 mg) un alfentanila (intravenozi 20 µg/kg) vienlaicīgas lietošanas laikā veselīgiem brīvprātīgajiem alfentanila AUC₁₀ palielinājās 2 reizes, iespējamais mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija. Var būt nepieciešama alfentanila devas pielāgošana.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna efektu. Būtu jānosaka 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna līmenis, sākot kombinētu terapiju, un vienu nedēļu pēc tam. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfoteriķīns B: līdztekus ievadot flukonazolu un amfoteriķīnu B inficētām normālām pelēm un pelēm ar imūnsupresiju, sistēmiskas *C.albicans* infekcijas gadījumā iegūts neliels papildus antifungāls efekts, intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā mijiedarbība netika konstatēta, bet sistēmiskas *A.fumigatus* infekcijas gadījumā novērots abu preparātu antagonisms. Šajos pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: pēcreģistrācijas pētījumu laikā iegūtās ziņas liecina, ka tāpat kā citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu gadījumā, lietojot flukonazolu vienlaicīgi ar varfarīnu, pagarinātā protrombīna laika dēļ novērotas asiņošanas (zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no kuņģa – zarnu trakta, hematūrija un melēna). Flukonazola un varfarīna vienlaicīgas lietošanas laikā protrombīna laiks bija pagarināts līdz 2 reizēm, iespējams, varfarīna metabolisma indukcijas dēļ caur CYP2C9. Pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus vienlaicīgi ar flukonazolu, rūpīgi jāseko protrombīna laikam. Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Benzodiazepīni (īsas darbības), piemēram, midazolāms, triazolāms: lietojot iekšķīgi kopā ar midazolāmu, flukonazols būtiski paaugstina midazolāma koncentrāciju un psihomotoros efektus. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 7,5 mg midazolāma lietošana perorāli palielināja midazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 3,7 reizes un 2,2 reizes. Vienlaicīga 200 mg flukonazola un 0,25 mg triazolāma lietošana perorāli dienā palielināja triazolāma AUC un attiecīgi eliminācijas pusperiodu 4,4 reizes un 2,3 reizes. Ir novērota triazolāma pastiprināta un ilgstoša ietekme pie vienlaicīgas ārstēšanas ar flukonazolu. Ja ar flukonazolu ārstētiem pacientiem nepieciešams vienlaicīgi lietot benzodiazepīnus, tad jāapsver iespēja samazināt benzodiazepīnu devu, un pacienti atbilstoši jānovēro.

Karbamazepīns: flukonazols inhibē karbamazepīna metabolismu, un novērots, ka karbamazepīna koncentrācija serumā pieaug par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes risks. Var būt nepieciešama karbamazepīna devas pielāgošana, vadoties pēc koncentrācijas mērījumiem/efekta.

Kalcija kanālu blokatori: dažus dihidropiridīna atvasinājumu grupas kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazolam piemīt spēja paaugstināt kalcija kanālu antagonistu sistēmisko iedarbību. Ieteicams bieži pārbaudīt, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaikus lietojot flukonazolu (200 mg dienā) un celekoksibu (200 mg), celekoksiba C_{max} un AUC pieauga attiecīgi par 68% un 134%. Ja kombinē celekoksibu ar flukonazolu, var būt nepieciešama uz pusi mazāka celekoksiba deva.

Ciklofosfamīds: vienlaikus ārstējoties ar ciklofosfamīdu un flukonazolu, paaugstinās bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā. Šādu kombināciju var izmantot, ja pievērš uzmanību bilirubīna un kreatinīna līmeņa pieauguma iespējai.

Fentanils: ziņots par vienu nāves gadījumu fentanila intoksikācijas dēļ, iespējams, kas radies fentanila un flukonazola mijiedarbības rezultātā. Turklāt tika pierādīts veseliem brīvprātīgajiem, ka flukonazols būtiski aizkavēja fentanila elimināciju. Paaugstinātā fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas nomākumu. Tāpēc pacientus nepieciešams rūpīgi novērot iespējamā elpošanas nomākuma riska dēļ. Var būt nepieciešama fentanila devas pielāgošana.

HMG CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaicīgi ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību, piemēram, atorvastatīnu vai simvastatīnu, vai ar CYP2C9 starpniecību, piemēram, fluvastatīnu, pieaug miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja ir nepieciešama kombinēta terapija, jāseko, vai pacientam neparādās miopātijas un rabdomiolīzes simptomi, un jākontrolē kreatinīnkināzes līmenis. Ja ievērojami pieaug kreatinīnkināzes līmenis vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze, vai rodas aizdomas par miopātiju/ rabdomiolīzi, jāpārtrauc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana.

Imunosupresori (piemēram, ciklosporīns, everolims, sirolims un takrolims):

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami paaugstina ciklosporīna koncentrāciju un AUC. Vienlaicīga 200 mg/dienā flukonazola un ciklosporīna (2,7 mg/kg/dienā) lietošana palielināja ciklosporīna AUC 1,8 reizes. Šo zāļu kombināciju var lietot, samazinot ciklosporīna devu atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas.

Everolims: lai arī nav *in vivo* un *in vitro* pētījumu, flukonazols var palielināt everolima koncentrāciju serumā caur CYP3A4 inhibīciju.

Sirolims: flukonazols palielina sirolima koncentrāciju plazmā, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz sirolima metabolismu ar CYP3A4 un P glikoproteīnu starpniecību. Šos līdzekļus var kombinēt, pielāgojot sirolima devu atkarībā no sirolima efekta/ koncentrācijas.

Takrolims: flukonazols var paaugstināt iekšķīgi lietotā takrolima koncentrāciju serumā līdz pat 5 reizēm, jo tas inhibē CYP3A4 mediēto takrolima metabolismu zarnās. Ievadot takrolimu intravenozi, būtiskas farmakokinētiskas pārmaiņas nav novērotas. Paaugstinātam takrolima līmenim var būt nefrotoksiska ietekme. Lietojot takrolimu iekšķīgi, deva jāsamazina atkarībā no takrolima koncentrācijas.

Losartāns: flukonazols inhibē losartāna pārvēršanos tā aktīvajā metabolītā (E-31 74), kurš nodrošina lielāko daļu antagonistiskā efekta attiecībā pret angiotensīna II receptoriem, kāds rodas ārstēšanās laikā ar losartānu. Pacientiem bieži jākontrolē asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var paaugstināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot flurbiprofēnu kopā ar flukonazolu, flurbiprofēna C_{max} un AUC bija, attiecīgi, par 23% un 81% augstāki nekā tad, ja flurbiprofēns tika lietots viens pats. Tāpat, ja flukonazols tika lietots kopā ar racēmisku ibuprofēnu (400 mg), farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] gadījumā C_{max} un AUC bija, attiecīgi, par 15% un 82% lielāki nekā tad, ja lietots tikai racēmiskais ibuprofēns viens pats.

Kaut nav īpaši pētīts, flukonazolam piemīt spēja paaugstināt citu CYP2C9 metabolizēto NPL (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma, diklofenaka) sistēmisko ekspozīciju. Tiek ieteikts sekot, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un NPL toksicitātes pazīmes. Var būt nepieciešama NPL devas pielāgošana.

Fenitoīns: flukonazols inhibē fenitoīna metabolismu aknās. Atkārtota, vienlaicīga 200 mg flukonazola un 250 mg fenitoīna lietošana intravenozi izraisa palielinātu AUC_{24} par 75% un C_{min} par 128%. Ja nepieciešama kombinēta šo zāļu lietošana, jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā, lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes

Prednizons: ziņots par gadījumu, kad pacientam ar transplantētām aknām, kurš lietoja prednizonu, pārtraucot trīs mēnešus ilgu ārstēšanu ar flukonazolu, attīstījās akūta virsnieru garozas nepietiekamība. Jādomā, ka flukonazola terapijas pārtraukšana izraisījusi pastiprinātu CYP3A4 aktivitāti, rezultātā pieaudzis prednizona metabolisms. Pacienti, kas ilgstoši ārstējas ar flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola terapijas izbeigšanas uzmanīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas nepietiekamības pazīmes.

Rifabutin: flukonazols paaugstina rifabutīna koncentrāciju serumā, izraisot līdz pat 80% lielu rifabutīna AUC pieaugumu. Ir bijuši ziņojumi par uveītu pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja flukonazolu un rifabutīnu. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem rifabutīnu un flukonazolu, ir rūpīgi jānovēro rifabutīna toksicitātes simptomi.

Sakvinavirs: flukonazols, inhibējot CYP3A4 un P glikoproteīna mediēto sakvinavira metabolismu aknās, palielina sakvinavira AUC un C_{max} attiecīgi par aptuveni 50% un 55%. Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav pētīta un varētu būt izteiktāka. Var būt nepieciešama sakvinavira devas pielāgošana

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: flukonazols paaugstina perorālo sulfonilurīnvielas atvasinājumu (hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds, tolbutamīds) plazmas eliminācijas pusperiodu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot flukonazolu kopā ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem, jāseko glikozes līmenim asinīs un atbilstoši jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājumu deva.

Teofilīns: placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā novērots, ka flukonazola lietošana pa 200 mg 14 dienas ilgi izraisīja teofilīna klīrensa samazināšanos plazmā vidēji par 18%. Pacienti, kuri lieto teofilīnu lielās devās vai kuriem citādi ir paaugstināts teofilīna toksicitātes risks, lietojot flukonazolu, rūpīgi jānovēro, lai agrīni diagnosticētu teofilīna intoksikācijas simptomus. Ja toksicitātes simptomi attīstās, tad jāmaina terapija.

Vinca alkaloīdi: kaut nav pētīts, flukonazols var paaugstināt *Vinca* alkaloīdu (piem., vinkristīna un vinblastīna) līmeni plazmā un izraisīt neirotokiskus efektus, ko saista ar inhibējošo ietekmi uz CYP3A4.

A vitamīns: saņemts ziņojums par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot kombinētu terapiju ar allo-trans-retinoīdskābi (A vitamīna skābes forma) un flukonazolu, attīstījās ar CNS saistītas nevēlamas blakusparādības cerebrāla pseidotumora veidā, kas izzuda pēc tam, kad pārtraukta flukonazola terapija. Šādu kombināciju var izmantot, taču jāņem vērā ar CNS saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās iespēja.

Vorikonazols (CYP2C9 UN CYP3A4 inhibitors): vienlaicīgi lietojot vorikonazolu (400 mg ik pēc 12 h vienu dienu, tad 200 mg ik pēc 12 h 2,5 dienas) un flukonazolu perorāli (400 mg pirmā dienā, tad 200 mg ik pēc 24 h 4 dienas), 8 veseliem vīriešiem radās palielināts C_{max} un vorikonazola AUC_{τ} par vidēji 57% (90% TI: 20%, 107%) un 79% (90% TI: 40%, 128%). Nav pierādīta mazāku devu un/vai vorikonazola un flukonazola frekvence, kas likvidētu šo ietekmi. Ja vorikonazols tiek lietots secīgi pēc flukonazola, tad sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, ir nepieciešama vorikonazola uzraudzība.

Zidovudīns: flukonazols palielina zidovudīna C_{max} un AUC, attiecīgi, par 84% un 75%, jo iekšķīgi lietotā zidovudīna klīrenss krītas par aptuveni 45%. Lietojot kopā ar flukonazolu, arī zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīnu un flukonazolu, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās ar zidovudīnu saistītas blakusparādības. Var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīskārši krusteniskā pētījumā 18 veseliem brīvprātīgajiem novērtēja 1200 mg iekšķīgi lietota azitromicīna vienreizējas devas iedarbību uz 800 mg iekšķīgi lietota flukonazola vienreizējas devas farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekmi uz azitromicīna farmakokinētiku. Nebija būtiskas farmakokinētiskas mijiedarbības starp flukonazolu un azitromicīnu.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: perorāla kombinēta hormonāla kontraceptīvā līdzekļa un daudzkārtējas flukonazola lietošana tika pētīta 2 farmakokinētiskos pētījumos. Pētījumā, lietojot 50 mg flukonazola, netika novērota būtiska ietekme uz hormonu līmeni, taču, lietojot zāles pa 200 mg dienā, novēroja AUC pieaugumu etinilestradiolam par 40% un levonorgestrēlam par 24%. Tas liecina, ka daudzkārtēja flukonazola lietošana minētajās devās nevarētu ietekmēt perorālā kombinētā pretapaugļošanās līdzekļa efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par vairākiem simptomiem grūtniecē, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli. Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālīgām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinostozi), kuru mātēm ārstēja kokcidiodomikozi (*coccidioidomycosis*) 3 vai vairākus mēnešus ar lielām (400- 800 mg/dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroti teratogēni efekti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Flukonazolu standarta devās grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav skaidri pamatota nepieciešamība.

Flukonazolu lielās devās un/ vai ilgstoši grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot smagas vai potenciāli letālas sēnīšu infekcijas formas.

Zīdīšanas periods

Flukonazols mātes pienā nonāk mazākā koncentrācijā nekā plazmā. Bērna barošanu ar krūti var turpināt pēc vienreizējas 200 mg vai mazākas flukonazola standarta devas. Bērna zīdīšana nav ieteicama pēc atkārtotas vai lielākas flukonazola devas lietošanas.

Fertilitāte

Flukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu Diflucan ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni vai krampjiem (skatīt apakšpunktu 4.8) Diflucan lietošanas laikā un šo simptomu gadījumā jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk (>1/10) ziņotās blakusparādības ir galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un izsitumi.

Diflucan terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	Agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Miegainība, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji, parestēzija, reibonis, izmainīta garšas sajūta	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi		<i>Vertigo</i>	
Sirds funkcijas traucējumi			<i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4), pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4)
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, meteorisms, sausa mute	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	Holestāze (skatīt apakšpunktu 4.4), dzelte (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)	Aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulāra nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4), hepatocelulārs bojājums (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4)	Medikamentozi izsitumi (skatīt apakšpunktu 4.4), nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4), nieze, pastiprināta svīšana	Toksiska epidermāla nekrolīze, (skatīt apakšpunktu 4.4), Stīvensa-Džonsona sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4), akūta vispārēja eksantematoza pustuloze (skatīt apakšpunktu 4.4), eksfoliatīvs dermatīts, angioneirotiskā tūska, sejas tūska, alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, savārgums, nespēks, drudzis	
--	--	---------------------------------------	--

Pediatriskā populācija

Pediatrisku klīnisko pētījumu laikā novērotās blakusparādības un laboratoriskās novirzes, kā arī to biežums būtiski neatšķīrās no novērotā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par flukonazola pārdozēšanas gadījumiem, kas izpaudās ar halucinācijām un paranoīdu uzvedību vienlaicīgi.

Zāles pārdozēšanas gadījumā jāapsver simptomātiska ārstēšana (ja nepieciešams, veicot palīgpasākumus un kuņģa skalošanu).

Tā kā flukonazols izdalās galvenokārt ar urīnu, forsēta diurēze var paātrināt zāļu elimināciju. Pēc trīs stundu hemodialīzes flukonazola koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ klasifikācija

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC01

Darbības veids

Flukonazols ir triazola pretsēnīšu līdzeklis. Tā galvenais darbības veids ir ar sēnīšu citohroma P 450 inhibīcijas starpniecību 14 alfa-lanosterīna demetilēšana, kas ir būtisks solis sēnīšu ergosterola biosintēzē. 14 alfa-metil sterīnu uzkrāšana korelē ar turpmāko ergosterola zaudēšanu sēnīšu šūnu membrānā, un var būt atbildīga par flukonazolu pretsēnīšu aktivitāti. Ir pierādīts, ka flukonazolam ir daudz selektīvāka iedarbība uz sēnīšu citohroma P 450 enzīmiem, nekā dažādu zīdītāju citohroma P 450 enzīmu sistēmām.

Lietojot flukonazolu pa 50 mg dienā līdz 28 dienām ilgi, nav novērota ietekme uz testosterona koncentrāciju plazmā vīriešiem vai steroīdu koncentrāciju sievietēm reproduktīvā vecumā. Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem flukonazola lietošanai 200 līdz 400 mg dienā nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulējošu atbildi. Mijiedarbības pētījumi ar antipirīnu liecina, ka flukonazola 50 mg vienas vai vairāku devu lietošana neietekmē tā metabolismu.

Jutīgums *in vitro*

In vitro flukonazols uzrāda pretsēnīšu aktivitāti pret lielāko daļu klīniski kopējām *Candida* sugām (ieskaitot *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ir plašas jutīguma robežas, bet *C. krusei* ir izturīgs pret flukonazolu.

Flukonazols arī uzrāda *in vitro* aktivitāti pret *Cryptococcus neoformans* un *Cryptococcus gattii*, kā arī pret endēmiskām formām *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* un *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/ FD attiecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pastāv savstarpēja saistība starp MIK vērtību un efektivitāti attiecībā pret *Candida spp.* izraisītu eksperimentālo mikozi. Klīniskos pētījumos ir gandrīz 1:1 lineāra attiecība starp AUC un flukonazola devu. Ir arī tieša, kaut nepilnīga saistība starp AUC vai devu un veiksmīgu klīniskās atbildes reakciju mutes kandidozes un mazākas pakāpes kandidēmijas ārstēšanu. Tāpat mazāk iespējams ir izārstēt infekcijas, ko izraisa celmi ar lielāku flukonazola MIK.

Rezistences mehānisms (-i)

Candida spp. ir izveidojusies virkne rezistences mehānismu pret azola tipa pretsēnīšu līdzekļiem. Sēnīšu celmiem, kuriem ir izveidojies viens vai vairāki no šiem rezistences mehānismiem, ir zināma augsta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) pret flukonazolu, kas nelabvēlīgi ietekmē efektivitāti *in vivo* un klīniski.

Ir bijuši ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans*, un kas bieži vien nav jutīgas pret flukonazolu (piemēram, *Candida krusei*). Šādos gadījumos var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

Robežlielumi (saskaņā ar EUCAST)

Balstoties uz farmakokinētikas / farmakodinamikas (FK / FD) datu analīzi, EUCAST AFST (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komitejas Pretsēnīšu uzņēmības pārbaudes apakškomiteja) ir noteikusi robežlielumus *Candida* sugu jutīgumam *in vitro* un klīniskai atbildes reakcijai pret flukonazolu (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Šie robežlielumi ir sadalīti kā ar sugām nesaistīti robežlielumi, kas ir noteikti galvenokārt pamatojoties uz FK/FD datiem un ir neatkarīgi no MIK izklīdes starp specifiskām sugām, un ar tām sugām saistītie robežlielumi, kuras visbiežāk ir saistītas ar cilvēku inficēšanos. Šie robežlielumi ir norādīti šajā tabulā:

Pretsēnīšu līdzeklis	Ar sugām saistītie robežlielumi (J≤/R>)					Ar sugām nesaistīti robežlielumi ^A J≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazols	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

J = Jutīgs, R = Rezistents

A = Ar sugām nesaistītie robežlielumi galvenokārt noteikti pamatojoties uz FK/FD datiem un nav atkarīgi no MIK izklīdes starp specifiskām sugām.

-- = Jutīguma pārbaude nav rekomendēta, jo sugas ir slikts mērķis terapijai ar šīm zālēm.

IE = Nav pietiekošu pierādījumu, ka attiecīgās sugas ir labs mērķis terapijai ar šīm zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas pēc intravenozas ievadīšanas vai iekšķīgas lietošanas.

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols labi uzsūcas, un tā koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90%, salīdzinot ar līmeni, kas iegūts pēc intravenozas ievadīšanas. Vienlaikus uztura lietošana neietekmē perorālo uzsūkšanos. Tukšā dūšā maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1,5 stundu pēc devas lietošanas. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Deviņdesmit procentu vienmērīgs līmenis plazmā tiek sasniegts 4.- 5. dienā, lietojot atkārtoti vienreiz dienā. Piesātinošās devas lietošana (1. dienā), kas ir divreiz lielāka nekā dienas deva, 90% vienmērīgu koncentrāciju plazmā sasniedz 2. dienā.

Izplatīšanās

Šķietamais izplatīšanās tilpums aptuveni atbilst kopējam ķermeņa ūdens daudzumam. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema (11-12%).

Flukonazols labi iekļūst visos pētītajos ķermeņa šķidrumos. Flukonazola līmenis siekalās un krēpās ir līdzīgs līmenim plazmā. Pacienti ar sēnīšu meningītu flukonazola līmenis cerebrospinalajā šķidrumā ir aptuveni 80% no attiecīgās koncentrācijas plazmā.

Augstāka flukonazola koncentrācija nekā serumā ir sasniegta ādā - epidermas virsējā slānī (*stratum corneum*), epidermā - dermā un sviedru dziedzeros. Flukonazols uzkrājas epidermas virsējā slānī.

Lietojot flukonazolu pa 50 mg vienu reizi dienā, tā koncentrācija pēc 12 dienām bija 73 µg/g, un 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas koncentrācijas bija vēl 5,8 µg/g. Pēc 150 mg devas vienu reizi nedēļā, flukonazola koncentrācija epidermas virsējā slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas joprojām bija 7,1 µg/g.

Flukonazola koncentrācija nagos pēc 4 mēnešu lietošanas pa 150 mg vienu reizi nedēļā bija 4,05 µg/g veselos nagos un 1,8 µg/g slimos nagos, un flukonazols bija nosakāms nagu paraugos vēl 6 mēnešus pēc terapijas beigām.

Biotransformācija

Flukonazols tiek metabolizēts tikai nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioaktīvās devas tiek izvadīti ar urīnu izmainītā veidā. Flukonazols ir selektīvs izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitors (skatīt apakšpunktu 4.5). Flukonazols ir arī izoenzīma CYP2C19 inhibitors.

Izdalīšanās

Flukonazola plazmas izdalīšanās pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, apmēram 80% no ievadītās devas parādās urīnā neizmainītā veidā. Flukonazola klīrenss ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Nav pierādījumu par cirkulējošiem metabolītiem.

Garš plazmas izdalīšanās pusperiods ir pamats vienreizējas devas lietošanai maksts kandidozes gadījumā, lietošanai vienreiz dienā un vienu reizi nedēļā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ <20 ml/min) eliminācijas pusperiods pieaug no 30 līdz 98 stundām. Tā rezultātā ir nepieciešama devas samazināšana. Flukonazolu var izvadīt ar hemodialīzi un mazākā mērā ar peritoneālo dialīzi. Pēc trim stundām hemodialīzes seansa apmēram 50% no flukonazola ir izvadīts no asinīm.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētiskie dati ir novērtēti 113 bērniem 5 pētījumos; 2 vienreizējas devas pētījumos, 2 vairāku devu pētījumos un pētījumā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem. Viena pētījuma dati nav interpretējami pētījuma laikā veikto formulēšanas izmaiņu dēļ. Papildus dati tika iegūti no līdzjūtības pētījumiem.

Pēc flukonazola ievadīšanas devā 2-8 mg /kg bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 15 gadiem, tika konstatēts AUC 38 µg.h/ml uz vienu 1 mg/kg devas vienību. Vidējais flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods svārstās robežās no 15 līdz 18 stundām, un sadalījuma tilpums pēc vairākkārtējām devām bija aptuveni 880 ml/kg. Augstāks flukonazola plazmas eliminācijas pusperiods (aptuveni 24 stundas) tika konstatēts pēc vienreizējas devas. Tas ir salīdzināms ar flukonazola plazmas eliminācijas pusperiodu pēc vienreizējas devas 3 mg/kg iv ievadīšanas bērniem vecumā no 11 dienām līdz 11 mēnešiem. Izklīdes tilpums šajā vecuma grupā bija aptuveni 950 ml/kg.

Flukonazola lietošanā jaundzimušajiem pieredze ir ierobežota tikai ar farmakokinētiskiem pētījumiem priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. 12 priekšlaicīgi jaundzimušajiem ar vidējo grūtniecības ilgumu apmēram 28 nedēļas vidējais vecums pirmās devas saņemšanas laikā bija 24 stundas (robežās no 9- 36 stundām) un vidējais dzimšanas svars bija 0,9 kg (diapazons no 0,75 līdz 1,10 kg). Septiņiem pacientiem pabeidza protokolu; visas piecas flukonazola 6 mg/kg intravenozas infūzijas devas tika ievadītas ik pēc 72 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods bija 74 stundas (robežās 44-185) 1. dienā, kas ar laiku samazinājās vidēji līdz 53 (robežās 30-131) 7. dienā un 47 (robežās 27-68) 13. dienā. Zemlīknes (mikrogrami.h/ml) laukums 1.dienā bija 271 (robežās 173- 385) un palielinājās līdz vidējam lielumam 490 (robežās 292 -734) 7.dienā un samazinājās vidēji līdz 360 (robežās 167-566) 13.dienā. Izplatīšanās tilpums (ml/kg) bija 1183 (robežās 1070-1470) 1.dienā un ar laiku palielinājās vidēji līdz 1184 (robežās 510-2130) 7. dienā un 1328 (robežās 1040-1680) 13.dienā.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Farmakokinētikas pētījums tika veikts 22 pacientiem, 65 gadus veciem vai vecākiem, kuri saņēma vienreizēju 50 mg iekšķīgu flukonazola devu. Desmit no šiem pacientiem vienlaikus saņēma diurētiskos līdzekļus. C_{max} bija 1,54 g/ml un notika 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Vidējais AUC bija $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 46,2 stundas. Šie farmakokinētiskie dati ir augstāki nekā attiecīgie dati veseliem jauniem, brīvprātīgiem vīriešiem. Diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana būtiski neizmainīja AUC vai C_{max} . Bez tam kreatinīna klīrenss (74 ml/min), procentuālais ar urīnu neizmainītā veidā izvadīto zāļu daudzums (0-24 stundas, 22%) un flukonazola nieru klīrenss (0,124 ml/min/kg) veciem cilvēkiem kopumā bija zemāks nekā jaunākiem brīvprātīgajiem. Tādējādi flukonazola dispozicijas izmaiņas gados vecākiem cilvēkiem ir saistītas ar samazinātu nieru funkciju šai grupai.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Iedarbība neklīniskajos pētījumos tika novērota tikai pie ekspozīcijas, kas pārsniedza iedarbību uz cilvēku, norādot mazu saistību ar klīnisko lietošanu.

Kancerogēnēze

Flukonazols neuzrādīja iespējamu kancerogēnu iedarbību pelēm un žurkām, lietojot to iekšķīgi 24 mēnešus devās pa 2,5, 5 vai 10 mg/kg/dienā (aptuveni 2-7 reizes pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem). Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar 5 un 10 mg/kg/dienā, biežāk tika novērota hepatocelulāra adenoma.

Reproduktīvā toksicitāte

Flukonazols neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu auglību, ārstējot iekšķīgi ar dienas devu pa 5, 10 vai 20 mg/kg vai parenterāli ar dienas devu 5, 25 vai 75 mg/kg.

Iedarbība uz augli nebija, lietojot devās pa 5 vai 10 mg/kg; pastiprinātas augļa anatomiskās izmaiņas (kā papildus ribas, nieru blodiņas dilatācija) un aizkavēta pārkaulošanās tika novērota pie 25 un 50 mg/kg un lielākām devām. Devās no 80 mg/kg līdz 320 mg/kg žurkām tika novērota pastiprināta embrioletalitāte un tādas augļa anomālijas, kā nelīdzenas ribas, aukslēju šķeltne un patoloģiska galvaskausa sejas daļas pārkaulošanās.

Dzemdību sākums tika nedaudz aizkavēts pie iekšķīgas devas 20 mg/kg, un dažām mātītēm tika novērotas grūtas vai ilgas dzemdības, ievadot zāles intravenozi devās pa 20 mg/kg un 40 mg/kg. Lietojot šādās devās, dzemdību traucējumi izpaudās ar nedaudz palielinātu nedzīvi dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu jaundzimušo izdzīvošanu. Šāda iedarbība uz dzemdību iznākumu ir saistīta ar sugām raksturīgu estrogēnu - flukonazols lielās devās samazina tā daudzumu. Šādas hormonu izmaiņas netika novērotas ar flukonazolu ārstētām sievietēm (skatīt apakšpunktu 5.1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Stikla flakoni: 5 gadi.

PVH plastificēti maisi: 18 mēneši.

Šīs zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas jebkurš neizlietotais infūzijas daudzums ir jāiznīcina.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Stikla flakoni: Nesasaldēt.

PVH plastificēti maiši: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīti šķīdumi jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas apstākļiem un ilgumu, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga stikla (I tips) infūziju flakons, noslēgts ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.
PVH plastificēts maiss.

Iepakojuma lielumi: 30, 50, 100 vai 250 ml stikla flakoni.
1, 5, 10 vai 20 PVH plastificēti maiši (100 vai 200 ml).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Flukonazols intravenozām infūzijām ir saderīgs ar šādiem šķīdumiem:

- a) 5% un 20% glikozes šķīdums;
- b) Ringera šķīdums;
- c) Hartmana šķīdums;
- d) Kālija hlorīda šķīdums glikozē;
- e) 4,2 % un 5% nātrija bikarbonāta šķīdums;
- f) 3,5 % aminofuzīns;
- g) 9 mg/ml (0.9%) nātrija hlorīda šķīdums;
- h) Dialaflex (6,36% interperitoneālās dialīzes šķīd.).

Flukonazola infūziju var veikt ar parastajām transfūzijas iekārtām, izmantojot vienu no augstāk minētajiem infūziju šķīdumiem. Lai arī nekādas nesaderības reakcijas nav novērotas, flukonazolu sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm neiesaka.

Šķīdums infūzijām ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšanu jāveic aseptiskos apstākļos. Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda uz krāsas maiņu un daļiņu piemaisījumiem. Šķīdumu drīkst lietot vienīgi tad, ja šķīdums ir bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (Dalībvalsts/Aģentūra) mājas lapā

[Aizpilda nacionāli]

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (kapsulas)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERI (kapsulas)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (kapsulas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 50 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 100 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 200 mg cietās kapsulas
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 50 mg flukonazola.
Katra cietā kapsula satur 100 mg flukonazola.
Katra cietā kapsula satur 150 mg flukonazola.
Katra cietā kapsula satur 200 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 vai 500 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 50 mg Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 100 mg Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 200 mg

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (kapsulas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 50 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 100 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg cietās kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 200 mg cietās kapsulas
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi un glicerīnu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.
1 pudele - 150 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Diflucan jāizlieto 30 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 5 mg/ml

[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE (5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi un glicerīnu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.
1 pudele - 150 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Diflucan jāizlieto 30 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai - 60 ml un 175 ml pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml pagatavotas suspensijas satur 10 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

1 pudele - 35 ml suspensijas pēc pagatavošanas

1 pudele - 100 ml suspensijas pēc pagatavošanas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Jebkurš neizlietotais suspensijas daudzums jāiznīcina 28 dienas pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (60 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (175 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml

[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE (10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai - 60 ml un 175 ml pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml pagatavotas suspensijas satur 10 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

1 pudele- 35 ml suspensijas pēc pagatavošanas

1 pudele- 100 ml suspensijas pēc pagatavošanas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Jebkurš neizlietotais suspensijas daudzums jāiznīcina 28 dienas pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (60 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (175 ml pudele): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai - 60 ml pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml pagatavotas suspensijas satur 40 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
1 pudele - 35 ml suspensijas pēc atšķaidīšanas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Jebkurš neizlietotais suspensijas daudzums jāiznīcina 28 dienas pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml
[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE (40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai - 60 ml pudele)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml pagatavotas suspensijas satur 40 mg flukonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
1 pudele - 35 ml suspensijas pēc pagatavošanas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Jebkurš neizlietotais suspensijas daudzums jāiznīcina 28 dienas pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

(Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai): uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)
--

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (30, 50, 100 vai 250 ml stikla flakoni, 100 un 200 ml PVH maisi i.v. lietošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 2 mg/ml šķīdums infūzijām
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml satur 2 mg flukonazola.

Katri 25 ml šķīduma infūzijām satur 50 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 50 ml šķīduma infūzijām satur 100 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 100 ml šķīduma infūzijām satur 200 mg flukonazola (fluconazolum).
Katri 200 ml šķīduma infūzijām satur 400 mg flukonazola (fluconazolum).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām un nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons - 25 ml šķīduma
1 flakons - 50 ml šķīduma
1 flakons - 100 ml šķīduma
1 flakons - 200 ml šķīduma
5, 10, 20 PVH maisi - 100 ml šķīduma
5, 10, 20 PVH maisi - 200 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

(Stikla flakoni): Nesasaldēt.

(PVH maisi): Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE (50, 100 vai 250 ml stikla flakoni, 100 ml un 200 ml PVH maisi i.v. lietošanai)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 2 mg/ml šķīdums infūzijām
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Katrs ml satur 2 mg flukonazola.

Katri 50 ml šķīduma infūzijām satur 100 mg flukonazola (fluconazolum).

Katri 100 ml šķīduma infūzijām satur 200 mg flukonazola (fluconazolum).

Katri 200 ml šķīduma infūzijām satur 400 mg flukonazola (fluconazolum).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām un nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons - 50 ml šķīduma

1 flakons - 100 ml šķīduma

1 flakons - 200 ml šķīduma

1 PVH maiss - 100 ml šķīduma

1 PVH maiss - 200 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN
NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

(Stikla flakoni): Nesasaldēt.

(PVH maisi): Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE (30 ml stikla flakoni i.v. lietošanai)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 2 mg/ml šķīdums infūzijām
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 ml šķīduma

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg kapsulas

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diflucan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diflucan lietošanas
3. Kā lietot Diflucan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diflucan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIFLUCAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diflucan pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „pretsēnīšu līdzekļiem”. Aktīvā viela ir flukonazols.

Diflucan lieto pieaugušajiem, lai ārstētu sēnīšu izraisītas infekcijas. Visbiežāk sēnīšu infekcijas izraisa rauga sēnīte *Candida*.

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles, lai ārstētu ģenitāliju piena sēnīti, vagīnas vai dzimumlocekļa infekcijas.

2. PIRMS DIFLUCAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diflucan šādos gadījumos, ja

- Jums kādreiz bijusi alerģija (paaugstināta jutība) pret flukonazolu, citām zālēm sēnīšu infekciju ārstēšanai vai jebkuru Diflucan sastāvdaļu. Varbūt tādi simptomi kā nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana
- Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģijas ārstēšanai)
- Jūs lietojat cisaprīdu (zāles kuņģa darbības traucējumu novēršanai)
- Jūs lietojat pimoziīdu (zāles garīgu slimību ārstēšanai)
- Jūs lietojat hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
- Jūs lietojat eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai)

Īpaša piesardzība, lietojot Diflucan, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- Jūs ciešat no sirds slimības, tai skaitā sirds ritma traucējumiem
- Jums ir izmainīts kālija, kalcija vai magnija līmenis asinīs
- Jums attīstās smagas ādas reakcijas (nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana).

Bērni

Lai gan šīs zāles paredzētas lietošanai pieaugušajiem, tās var lietot arī pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) gadījumos, kad ārstēšana ir nepieciešama un nav piemērotas alternatīvas terapijas, izmantojot pieaugušajiem paredzētās devas.

Citu zāļu lietošana

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģiju ārstēšanai) vai cisapridu (lieto kuņģa darbības traucējumu gadījumā), vai pimozīdu (lieto garīgu slimību ārstēšanai), vai hinidīnu (lieto sirds aritmiju ārstēšanai), vai eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai), jo tos nedrīkst lietot kopā ar Diflucan (skatīt apakšpunktu „Nelietot Diflucan, ja Jums”).

Ir zāles, kuras var savstarpēji mijiedarboties ar Diflucan.

Pārliecinieties, vai Jūsu ārsts ir informēts, ja Jūs lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns vai rifabutīns (antibiotiskie līdzekļi infekciju ārstēšanai)
- alfentanils, fentanils (anestēzijas līdzekļi)
- amitriptilīns, nortriptilīns (antidepresanti)
- amfotericīns B, vorikonazols (pretsēnīšu līdzeklis)
- zāles asins recekļu veidošanās novēršanai (varfarīns vai līdzīgas zāles)
- benzodiazepīni (midazolāms, triazolāms vai līdzīgas zāles), ko lieto, lai uzlabotu Jūsu miegu vai mazinātu trauksmi
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto lēkmju ārstēšanai)
- nifedipīns, isradipīns, amlodipīns, felodipīns un losartāns (lieto hipertensijas - augsta asinsspiediena ārstēšanai)
- ciklosporīns, everolīms, sirolīms vai takrolīms (lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu)
- ciklofosfamīds, *Vinca* alkaloidi (vinkristīns, vinblastīns vai līdzīgas zāles), ko lieto audzēju ārstēšanai
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
- statīni (atorvastatīns, simvastatīns un fluvastatīns vai līdzīgas zāles), ko lieto augsta holesterīna pazemināšanai
- metadons (lieto sāpju novēršanai)
- celekoksibs, flurbiprofēns, naproksēns, ibuprofēns, lornoksikāms, meloksikāms, diklofenaks (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL))
- perorālie kontraceptīvie līdzekļi
- prednizons (steroīds)
- zidovudīns, zināms arī kā AZT; sakvinavīrs (lieto HIV inficētu pacientu ārstēšanai)
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds vai tolbutamīds
- teofilīns (zāles astmas kontrolei)
- A vitamīns (uztura bagātinātājs)

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diflucan lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Jums nevajadzētu lietot Diflucan grūtniecības laikā vai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav licis to darīt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar mehānismiem jāņem vērā, ka dažreiz var uzņākt reibonis vai krampji.

Svarīga informācija par kādu no Diflucan sastāvdaļām

Šīs zāles satur nelielu daudzumu laktozes (piena cukurs). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT DIFLUCAN

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Kapsula jānorij vesela, uzdzērot glāzi ūdens.

Pieaugušie

150 mg, vienreizēja deva

Dažreiz ārsti izraksta atšķirīgas devas, nekā šeit minētās. Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts.

Gados vecāki pacienti

Jālieto pieaugušajiem paredzētā deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jālieto pieaugušajiem paredzētā deva.

Cik ātri zāles sāks iedarboties?

Vaginālā piena sēnīte

Jūsu veselības stāvoklim jāsāk uzlaboties dažu dienu laikā - dažas sievietes pamana uzlabošanos vienas dienas laikā.

Ja Jūsu veselības stāvoklis nesāk uzlaboties dažu dienu laikā, Jums jāgriežas pie sava ārsta.

Dzimumlocekļa piena sēnīte

Jūsu veselības stāvoklim jāsāk uzlaboties dažu dienu laikā, vai arī tas var uzlaboties vienas nedēļas laikā.

Ja Jūsu veselības stāvoklis nav uzlabojies pēc vienas nedēļas, Jums jāgriežas pie sava ārsta.

Ja esat lietojis Diflucan vairāk nekā noteikts

Pārāk daudz kapsulu lietošana vienā reizē var izraisīt sliktu pašsajūtu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Iespējamās pārdozēšanas simptomi var būt - nereālu lietu sadzirdēšana, redzēšana, sajūšana un iedomas (halucinācijas un paranoīda uzvedība). Var būt nepieciešama simptomātiska terapija (atbalsta terapija un nepieciešamības gadījumā arī kuņģa skalošana).

Ja esat aizmirsis lietot Diflucan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja Jūs esat aizmirsis lietot nepieciešamo devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja gandrīz ir pienācis laiks nākamai devai, nelietojiet aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diflucan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem attīstās **alerģiskas reakcijas**, tomēr nopietnas alerģiskas reakcijas novērotas reti. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūtīs
- plakstiņu, sejas vai lūpu tūska
- visa ķermeņa nieze, ādas apsārtums vai niezoši sarkani plankumi
- izsitumi uz ādas
- nopietnas ādas reakcijas, kā izsitumi, kas izraisa čūlu veidošanos (tas var skart muti un mēli).

Diflucan var ietekmēt aknu darbību. Pazīmes par aknu darbības traucējumiem ir sekojošas:

- nogurums
- ēstgribas zudums
- vemšana
- ādas un acu baltumu dzelte

Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, pārtrauciet Diflucan lietošanu un **nekavējoties pastāstiet to ārstam**.

Citas blakusparādības:

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Biežas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 100, ir uzskaitītas zemāk:

- galvassāpes
- diskomforta sajūta kuņģī, caureja, slikta dūša, vemšana
- izmaiņas asinsanalīzēs, kas norāda uz aknu darbības traucējumiem
- izsitumi

Retākas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 1000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- samazināta ēstgriba
- bezmiegs, miegainība
- krampji, galvas reibonis, griešanās sajūta, tirpšana, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, izmaiņas garšas sajūtā
- aizcietējums, apgrūtināta gremošana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sausa mute
- muskuļu sāpes
- aknu bojājums, ādas un acu dzelte
- čūlgas, pūslīši uz ādas (nātrene), nieze, pastiprināta svīšana
- nogurums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis

Retas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts balto asins šūnu skaits (palīdz cīnīties pret infekcijām) un to asins šūnu skaits, kas palīdz apturēt asiņošanu
- sarkana vai violeta ādas krāsa, ko var izraisīt zems trombocītu skaits vai citas asins šūnu izmaiņas
- zems kālija līmenis asinīs

- izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos (augsts holesterīna, lipīdu līmenis)
- trīce
- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), sirds ritma traucējumi
- aknu mazspēja
- alerģiskas reakcijas (dažreiz smagas), tai skaitā, izsitumi pūslīšu veidā un ādas lobīšanās, smagas ādas reakcijas, lūpu vai sejas pietūkums
- matu izkrišana

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIFLUCAN

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diflucan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz „Derīgs līdz”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diflucan satur

- Aktīvā viela ir flukonazols.
- Katra cietā kapsula satur 150 mg flukonazola.
- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts un nātrijs laurilsulfāts.

Kapsulas apvalka sastāvs: želatīns, titāna dioksīds (E171), patentzilais V (E131).

Uzdrukas tinte: šellaka (glazūra), melnais dzelzs oksīds, N-butilspirts, dehidratēts spirts, attīrīts ūdens, propilēnglikols, rūpnieciskais metilspirts, izopropilspirts, koncentrēts amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

Diflucan ārējais izskats un iepakojums

- Diflucan 150 mg cietai želatīna kapsulai ir tirkīzzils kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „FLU-150” un „Pfizer”.
- Diflucan ir blisteru iepakojumā pa 1 kapsulai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (Dalībvalsts/Aģentūra) mājas lapā: [Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 50 mg kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 100 mg kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 150 mg kapsulas
Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 200 mg kapsulas

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diflucan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diflucan lietošanas
3. Kā lietot Diflucan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diflucan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIFLUCAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diflucan pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „pretsēnīšu līdzekļiem”. Aktīvā viela ir flukonazols.

Diflucan lieto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanai, kā arī, lai pasargātu no inficēšanās ar kandidozi. Visbiežāk sēnīšu infekcijas izraisa rauga sēnīte *Candida*.

Pieaugušie

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs
- Kokcidioidomikoze- bronhu-plaušu sistēmas slimība
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Ģlotādu piena sēnīte – infekcija, kas bojā mutes, rīkles ģlotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu
- Ģenitāliju piena sēnīte - maksts vai dzimumlocekļa infekcija
- Ādas infekcijas - piemēram, atlēta pēda, cirpējēde, cirkšņu sēnīte, nagu infekcija

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās
- lai pasargātu no ģlotādu piena sēnītes atkārtošanās
- lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes biežumu
- lai izvairītos no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)
- un no *Candida* izraisītām mutes vai rīkles atkārtotām infekcijām.

Bērni un pusaudži (vecumā no 0 līdz 17 gadiem)

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Ģlotādu piena sēnīte – infekcija, kas bojā mutes, rīkles ģlotādu
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- Lai pasargātu Jūs no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)
- Lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās.

2. PIRMS DIFLUCAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diflucan šādos gadījumos, ja

- Jums kādreiz bijusi alerģija (paaugstināta jutība) pret flukonazolu, citām zālēm sēnīšu infekciju ārstēšanai vai jebkuru Diflucan sastāvdaļu. Varbūt tādi simptomi kā nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana
- Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģijas ārstēšanai)
- Jūs lietojat cisaprīdu (zāles kuņģa darbības traucējumu novēršanai)
- Jūs lietojat pimoziņu (zāles garīgu slimību ārstēšanai)
- Jūs lietojat hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
- Jūs lietojat eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai)

Īpaša piesardzība, lietojot Diflucan, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- Jūs ciešat no sirds slimības, tai skaitā, sirds ritma traucējumiem
- Jums ir izmainīts kālija, kalcija vai magnija līmenis asinīs
- Jums attīstās smagas ādas reakcijas (nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana).

Citu zāļu lietošana

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģiju ārstēšanai) vai cisaprīdu (lieto kuņģa darbības traucējumu gadījumā), vai pimoziņu (lieto garīgu slimību ārstēšanai), vai hinidīnu (lieto sirds aritmiju ārstēšanai), vai eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai), jo tos nedrīkst lietot kopā ar Diflucan (skatīt apakšpunktu „Nelietot Diflucan, ja Jums”).

Ir zāles, kuras var savstarpēji mijiedarboties ar Diflucan.

Pārliecinieties, vai Jūsu ārsts ir informēts, ja Jūs lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns vai rifabutīns (antibiotiskie līdzekļi infekciju ārstēšanai)
- alfentanils, fentanils (anestēzijas līdzekļi)
- amitriptilīns, nortriptilīns (antidepresanti)
- amfotericīns B, vorikonazols (pretsēnīšu līdzekļi)
- zāles asins recēkļu veidošanās novēršanai (varfarīns vai līdzīgas zāles)
- benzodiazepīni (midazolāms, triazolāms vai līdzīgas zāles), ko lieto, lai uzlabotu Jūsu miegu vai mazinātu trauksmi
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto lēkmju ārstēšanai)
- nifedipīns, isradipīns, amlodipīns, felodipīns un losartāns (lieto hipertensijas - augsta asinsspiediena ārstēšanai)
- ciklosporīns, everolīms, sirolīms vai takrolīms (lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu)
- ciklofosfamīds, *Vinca* alkaloidi (vinkristīns, vinblastīns vai līdzīgas zāles), ko lieto audzēju ārstēšanai
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
- statīni (atorvastatīns, simvastatīns un fluvastatīns vai līdzīgas zāles), ko lieto augsta holesterīna pazemināšanai
- metadons (lieto sāpju novēršanai)
- celekoksibs, flurbiprofēns, naproksēns, ibuprofēns, lornoksikāms, meloksikāms, diklofenaks (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL))

- perorālie kontraceptīvie līdzekļi
- prednizons (steroīds)
- zidovudīns, zināms arī kā AZT; sakvinavīrs (lieto HIV inficētu pacientu ārstēšanai)
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds vai tolbutamīds
- teofilīns (zāles astmas kontrolei)
- A vitamīns (uztura bagātinātājs)

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diflucan lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Jums nevajadzētu lietot Diflucan grūtniecības laikā vai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav licis to darīt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar mehānismiem jāņem vērā, ka dažreiz var uzņākt reibonis vai krampji.

Svarīga informācija par kādu no Diflucan sastāvdaļām

Šīs zāles satur nelielu daudzumu laktozes (piena cukurs). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT DIFLUCAN

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Ieteicams lietot kapsulas katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Parastā deva dažādu infekciju ārstēšanai ir šāda:

Pieaugušie

Indikācijas	Deva
Lai ārstētu kriptokokālu meningītu	400 mg pirmajā dienā, tad 200 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā 6 līdz 8 nedēļas vai ilgāk, ja nepieciešams. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai novērstu kriptokokāla meningīta atkārtošanos	200 mg vienreiz dienā tik ilgi, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu koccidioidomikozī	200 mg līdz 400 mg vienreiz dienā līdz pat 2 gadiem. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg

Lai ārstētu <i>Candida</i> izraisītas iekšējīgas infekcijas	800 mg pirmajā dienā, tad 400 mg vienreiz dienā, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu infekcijas, kas bojā mutes, rīkles gļotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu	200 mg līdz 400 mg 1. dienā, tad pa 100 mg līdz 200 mg, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu piena sēnīti – deva atkarīga no infekcijas lokalizācijas vietas	50 mg līdz 400 mg vienreiz dienā 7 līdz 30 dienas, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai novērstu gļotādu infekciju atkārtēšanos, kas bojā mutes un rīkles gļotādu	100mg līdz 200 mg vienreiz dienā vai 200 mg trīs reizes nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ģenitāliju piena sēnīti	150 mg kā vienreizēja deva
Lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes atkārtēšanos	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), un tad vienreiz nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ādas un nagu sēnīšinfekcijas	Atkarībā no infekcijas vietas: 50 mg vienreiz dienā, 150 mg vienreiz nedēļā, 300-400 mg kā vienreizēja deva no 1 līdz 4 nedēļas (Atlēta pēdas gadījumā līdz pat 6 nedēļām, nagu infekcijas gadījumā tik ilgi, kamēr bojātais nags ir atjaunojies)
Lai pasargātu Jūs no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja Jums ir novājināta imūnā sistēma)	200-400 vienreiz dienā tik ilgi, kamēr Jums pastāv inficēšanās risks.

Pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Ievērojiet ārsta norādījumus (bērnu vai pieaugušo devas).

Bērni līdz 11 gadu vecumam

Maksimālā dienas deva bērniem ir 400 mg dienā.

Deva tiks noteikta, ņemot vērā bērna svaru (kilogramos).

Indikācijas	Dienas deva
<i>Candida</i> izraisīta gļotādu piena sēnīte un rīkles infekcijas – deva un ārstēšanas ilgums atkarīgs no infekcijas smaguma un lokalizācijas	3 mg uz kg ķermeņa svara (pirmajā dienā var tikt nozīmēti 6 mg uz kg ķermeņa svara)
Kriptokokāls meningīts vai <i>Candida</i> izraisītas iekšējīgas infekcijas	6 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara
Lai pasargātu bērnu no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja viņu imunitāte ir novājināta)	3 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara

Lietošana bērniem vecumā no 0 līdz 4 nedēļām

Lietošana bērniem 3 līdz 4 nedēļu vecumā:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi divās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 48 stundām.

Lietošana bērniem vecumā līdz 2 nedēļām:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi trijās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 72 stundām.

Dažreiz ārsti izraksta atšķirīgas devas, nekā šeit minētās. Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts.

Gados vecāki pacienti

Ja nav nieru darbības traucējumi, jālieto pieaugušiem paredzētā deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jūsu ārsts var mainīt Jums nepieciešamo devu, atkarībā no Jūsu nieru funkcijas.

Ja esat lietojis Diflucan vairāk nekā noteikts

Pārāk daudz kapsulu lietošana vienā reizē var izraisīt sliktu pašsajūtu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Iespējamās pārdozēšanas simptomi var būt - neregulāru lietu sadzirdēšana, redzēšana, sajūšana un iedomas (halucinācijas un paranoīda uzvedība). Var būt nepieciešama simptomātiska terapija (atbalsta terapija un nepieciešamības gadījumā arī kuņģa skalošana).

Ja esat aizmirsis lietot Diflucan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja Jūs esat aizmirsis lietot nepieciešamo devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja gandrīz ir pienācis laiks nākamai devai, nelietojiet aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diflucan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem attīstās **alerģiskas reakcijas**, tomēr nopietnas alerģiskas reakcijas novērotas reti. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūtīs
- plakstiņu, sejas vai lūpu tūska
- visa ķermeņa nieze, ādas apsārtums vai niezoši sarkani plankumi
- izsitumi uz ādas
- smagas ādas reakcijas, kā izsitumi, kas izraisa čūlu veidošanos (tas var skart muti un mēli).

Diflucan var ietekmēt aknu darbību. Pazīmes par aknu darbības traucējumiem ir sekojošas:

- nogurums
- ēstgribas zudums
- vemšana
- ādas un acu baltumu dzelte

Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, pārtrauciet Diflucan lietošanu un **nekavējoties pastāstiet to ārstam**.

Citas blakusparādības:

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Biežas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 100, ir uzskaitītas zemāk:

- galvassāpes
- diskomforta sajūta kuņģī, caureja, slikta dūša, vemšana
- izmaiņas asinsanalīzēs, kas nosaka aknu darbību
- izsitumi

Retākas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 1000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- samazināta ēstgriba
- bezmiegs, miegainība

- krampji, galvas reibonis, griešanās sajūta, tirpšana, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, garšas sajūtas traucējumi
- aizcietējums, apgrūtināta gremošana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sausa mute
- muskuļu sāpes
- aknu bojājums, ādas un acu dzelte
- čulgas, pūslīši uz ādas (nātrene), nieze, pastiprināta svīšana
- nogurums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis

Retas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts balto asins šūnu skaits (palīdz cīnīties pret infekcijām) un to asins šūnu skaits, kas palīdz apturēt asiņošanu
- sarkana vai violeta ādas krāsa, ko var izraisīt zems trombocītu skaits vai citas asins šūnu izmaiņas
- izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos (augsts holesterīna, lipīdu līmenis)
- zems kālija līmenis asinīs
- trīce
- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), sirds ritma traucējumi
- aknu mazspēja
- alerģiskas reakcijas (dažreiz smagas), tai skaitā, izsitumi pūslīšu veidā un ādas lobīšanās, smagas ādas reakcijas, lūpu vai sejas pietūkums
- matu izkrišana

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIFLUCAN

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diflucan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz „Derīgs līdz”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiē farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diflucan satur

- Aktīvā viela ir flukonazols.
- Katra cietā kapsula satur 50 mg, 100 mg, 150 mg vai 200 mg flukonazola.
- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, nātrijs laurilsulfāts.

Kapsulas apvalka sastāvs:

50 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E171), patentzilais V (E131)

100 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E171), eritrozīns (E127) un patentzilais V (E131)

150 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E171), patentzilais V (E131)

200 mg cietās kapsulas: želatīns, titāna dioksīds (E171), eritrozīns (E127) un indigokarmīns (E132)

Uzdrukas tinte: šellaka (glazūra), melnais dzelzs oksīds, N-butilsprits, dehidratēts sprits, attīrīts ūdens, propilēnglikols, rūpnieciskais metilsprits, izopropilsprits, koncentrēts amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg un 200 mg cieto kapsulu ārējais izskats un iepakojums

- Diflucan 50 mg cietai kapsulai ir balts kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „FLU-50” un „Pfizer”.
- Diflucan 100 mg cietai kapsulai ir balts kapsulas pamats un zils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „FLU-100” un „Pfizer”.
- Diflucan 150 mg cietai želatīna kapsulai ir tirkīzzils kapsulas pamats un tirkīzzils vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „FLU-150” un „Pfizer”.
- Diflucan 200 mg cietai kapsulai ir balts kapsulas pamats un violets vāciņš. Uz tās ar melnu tinti ir uzdrukāts „FLU-200” un „Pfizer”.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg un 200 mg kapsulas ir iepakojumā pa 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 vai 500 cietām kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {Dalībvalsts/Aģentūra} mājas lapā: [Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Fluconazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diflucan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diflucan lietošanas
3. Kā lietot Diflucan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diflucan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIFLUCAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diflucan pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „pretsēnīšu līdzekļiem”. Aktīvā viela ir flukonazols.

Diflucan lieto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanai, kā arī, lai pasargātu no inficēšanās ar kandidozi. Visbiežāk sēnīšu infekcijas izraisa rauga sēnīte *Candida*.

Pieaugušie

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs
- Kokcidioidomikoze- bronhu-plaušu sistēmas slimība
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Glotādu piena sēnīte – infekcija, kas bojā mutes, rīkles glotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu
- Ģenitāliju piena sēnīte - maksts vai dzimumlocekļa infekcija
- Ādas infekcijas - piemēram, atlēta pēda, cirpējēde, cirkšņu sēnīte, nagu infekcija

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās
- lai pasargātu no glotādu piena sēnītes atkārtošanās
- lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes biežumu
- lai izvairītos no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)

Bērni un pusaudži (vecumā no 0 līdz 17 gadiem)

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Glotādu piena sēnīte – infekcija, kas ietekmē mutes, rīkles glotādu
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- Lai pasargātu Jūs no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)

- Lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās.

2. PIRMS DIFLUCAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diflucan šādos gadījumos, ja

- Jums kādreiz bijusi alerģija (paaugstināta jutība) pret flukonazolu, citām zālēm sēnīšu infekciju ārstēšanai vai jebkuru Diflucan sastāvdaļu. Varbūt tādi simptomi kā nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana
- Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģijas ārstēšanai)
- Jūs lietojat cisapīdu (zāles kuņģa darbības traucējumu novēršanai)
- Jūs lietojat pimozīdu (zāles garīgu slimību ārstēšanai)
- Jūs lietojat hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
- Jūs lietojat eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai)

Īpaša piesardzība, lietojot Diflucan, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- Jūs ciešat no sirds slimības, tai skaitā, sirds ritma traucējumiem
- Jums ir izmainīts kālija, kalcija vai magnija līmenis asinīs
- Jums attīstās smagas ādas reakcijas (nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana).

Citu zāļu lietošana

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģiju ārstēšanai) vai cisapīdu (lieto kuņģa darbības traucējumu gadījumā), vai pimozīdu (lieto garīgu slimību ārstēšanai), vai hinidīnu (lieto sirds aritmiju ārstēšanai), vai eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai), jo tos nedrīkst lietot kopā ar Diflucan (skatīt apakšpunktu „Nelietot Diflucan, ja Jums”).

Ir zāles, kuras var savstarpēji mijiedarboties ar Diflucan.

Pārliecinieties, vai Jūsu ārsts ir informēts, ja Jūs lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns vai rifabutīns (antibiotiskie līdzekļi infekciju ārstēšanai)
- alfentanils, fentanils (anestēzijas līdzekļi)
- amitriptilīns, nortriptilīns (antidepresanti)
- amfotericīns B, vorikonazols (pretsēnīšu līdzekļi)
- zāles asins recekļu veidošanās novēršanai (varfarīns vai līdzīgas zāles)
- benzodiazepīni (midazolāms, triazolāms vai līdzīgas zāles), ko lieto, lai uzlabotu Jūsu miegu vai mazinātu trauksmi
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto lēkmju ārstēšanai)
- nifedipīns, isradipīns, amlodipīns, felodipīns un losartāns (lieto hipertensijas - augsta asinsspiediena ārstēšanai)
- ciklosporīns, everolīms, sirolīms vai takrolīms (lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu)
- ciklofosfamīds, *Vinca* alkaloīdi (vinkristīns, vinblastīns vai līdzīgas zāles), ko lieto audzēju ārstēšanai
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
- statīni (atorvastatīns, simvastatīns un fluvastatīns vai līdzīgas zāles), ko lieto augsta holesterīna pazemināšanai
- metadons (lieto sāpju novēršanai)
- celekoksibs, flurbiprofēns, naproksēns, ibuprofēns, lornoksikāms, meloksikāms, diklofenaks (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL))
- perorālie kontraceptīvie līdzekļi
- prednizons (steroīds)
- zidovudīns, zināms arī kā AZT; sakvinavīrs (lieto HIV inficētu pacientu ārstēšanai)
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds vai tolbutamīds

- teofilīns (zāles astmas kontrolei)
- A vitamīns (uztura bagātinātājs)

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diflucan lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Jums nevajadzētu lietot Diflucan grūtniecības laikā vai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav licis to darīt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar mehānismiem jāņem vērā, ka dažreiz var uzņākt reibonis vai krampji.

Svarīga informācija par kādu no Diflucan sastāvdaļām

Diflucan satur saharozi (cukuru).

- Ja Jums ir kāda cukura nepanesība, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, pirms zāļu lietošanas.
- 10 ml deva satur 1,3 g cukura. Tas būtu jāņem vērā, ja Jums ir cukura diabēts.
- Ja zāles tiek lietotas ilgāk par 2 nedēļām, tas var kaitēt zobiem.

3. KĀ LIETOT DIFLUCAN

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājjiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā deva dažādu infekciju ārstēšanai ir šāda:

Ieteicams lietot zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Pieaugušie

Indikācijas	Deva
Lai ārstētu kriptokokālu meningītu	400 mg pirmajā dienā, tad 200 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā 6 līdz 8 nedēļas vai ilgāk, ja nepieciešams. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai novērstu kriptokokāla meningīta atkārtošanos	200 mg vienreiz dienā tik ilgi, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu kokcidioidomikozi	200 mg līdz 400 mg vienreiz dienā līdz pat 2 gadiem. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai ārstētu <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	800 mg pirmajā dienā, tad 400 mg vienreiz dienā, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana

Lai ārstētu gļotādu infekcijas, kas bojā mutes, rīkles gļotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu	200 mg līdz 400 mg 1. dienā, tad pa 100 mg līdz 200 mg, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu piena sēnīti – deva atkarīga no infekcijas lokalizācijas vietas	50 mg līdz 400 mg vienreiz dienā 7 līdz 30 dienas, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai novērstu gļotādu infekciju atkārtošanos, kas bojā mutes un rīkles gļotādu	100mg līdz 200 mg vienreiz dienā vai 200 mg trīs reizes nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ģenitāliju piena sēnīti	150 mg kā vienreizēja deva
Lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes atkārtošanos	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), un tad vienreiz nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ādas un nagu sēnīšinfekcijas	Atkarībā no infekcijas vietas: 50 mg vienreiz dienā, 150 mg vienreiz nedēļā, 300-400 mg kā vienreizēja deva no 1 līdz 4 nedēļas (Atlēta pēdas gadījumā līdz pat 6 nedēļām, nagu infekcijas gadījumā tik ilgi, kamēr bojātais nags ir atjaunojies)
Lai pasargātu Jūs no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja Jums ir novājināta imūnā sistēma)	200-400 vienreiz dienā tik ilgi, kamēr Jums pastāv inficēšanās risks.

Pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem

Ievērojiet ārsta norādījumus (bērnu vai pieaugušo devas).

Bērni līdz 11 gadu vecumam

Maksimālā dienas deva bērniem ir 400 mg dienā.

Deva tiks noteikta, ņemot vērā bērna svaru (kilogramos).

Indikācijas	Dienas deva
<i>Candida</i> izraisīta gļotādu piena sēnīte un rīkles infekcijas – deva un ārstēšanas ilgums atkarīgs no infekcijas smaguma un lokalizācijas	3 mg uz kg ķermeņa svara (pirmajā dienā var tikt nozīmēti 6 mg uz kg ķermeņa svara)
Kriptokokāls meningīts vai <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	6 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara
Lai pasargātu bērnu no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja viņu imunitāte ir novājināta)	3 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara

Lietošana bērniem vecumā no 0 līdz 4 nedēļām

Lietošana bērniem 3 līdz 4 nedēļu vecumā:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi divās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 48 stundām.

Lietošana bērniem vecumā līdz 2 nedēļām:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi trijās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 72 stundām.

Dažreiz ārsti izraksta atšķirīgas devas, nekā šeit minētās. Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts.

Gados vecāki pacienti

Ja nav nieru darbības traucējumu, jālieto pieaugušiem paredzētā deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jūsu ārsts var mainīt Jums nepieciešamo devu, atkarībā no Jūsu nieru funkcijas.

Ja esat lietojis Diflucan vairāk nekā noteikts

Pārāk daudz kapsulu lietošana vienā reizē var izraisīt sliktu pašsajūtu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Iespējamās pārdozēšanas simptomi var būt - nereālu lietu sadzirdēšana, redzēšana, sajūšana un iedomas (halucinācijas un paranoīda uzvedība). Var būt nepieciešama simptomātiska terapija (atbalsta terapija un nepieciešamības gadījumā arī kuņģa skalošana).

Ja esat aizmirsis lietot Diflucan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja Jūs esat aizmirsis lietot nepieciešamo devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja gandrīz ir pienācis laiks nākamai devai, nelietojiet aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diflucan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem attīstās **alerģiskas reakcijas**, tomēr nopietnas alerģiskas reakcijas novērotas reti. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūtīs
- plakstiņu, sejas vai lūpu tūska
- visa ķermeņa nieze, ādas apsārtums vai niezoši sarkani plankumi
- izsitumi uz ādas
- smagas ādas reakcijas, kā izsitumi, kas izraisa čūlu veidošanos (tas var skart muti un mēli).

Diflucan var ietekmēt aknu darbību. Pazīmes par aknu darbības traucējumiem ir sekojošas:

- nogurums
- ēstgribas zudums
- vemšana
- ādas un acu baltumu dzelte

Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, pārtrauciet Diflucan lietošanu un **nekavējoties pastāstiet to ārstam**.

Citas blakusparādības:

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Biežas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 100, ir uzskaitītas zemāk:

- galvassāpes
- diskomforta sajūta kuņģī, caureja, slikta dūša, vemšana
- izmaiņas asinsanalīzēs, kas nosaka aknu darbības traucējumus
- izsitumi

Retākas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 1000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- samazināta ēstgriba
- bezmiegs, miegainība
- krampji, galvas reibonis, griešanās sajūta, tirpšana, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, garšas sajūtas traucējumi
- aizcietējums, apgrūtināta gremošana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sausa mute

- muskuļu sāpes
- aknu bojājums, ādas un acu dzelte
- čulgas, pūslīši uz ādas (nātrene), nieze, pastiprināta svīšana
- nogurums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis

Retas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts balto asins šūnu skaits (palīdz cīnīties pret infekcijām) un to asins šūnu skaits, kas palīdz apturēt asiņošanu
- sarkana vai violeta ādas krāsa, ko var izraisīt zems trombocītu skaits vai citas asins šūnu izmaiņas
- izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos (augsts holesterīna, lipīdu līmenis)
- zems kālija līmenis asinīs
- trīce
- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), sirds ritma traucējumi
- aknu mazspēja
- alerģiskas reakcijas (dažreiz smagas), tai skaitā, izsitumi pūslīšu veidā un ādas lobīšanās, smagas ādas reakcijas, lūpu vai sejas pietūkums
- matu izkrišana

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIFLUCAN

- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diflucan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz “Derīgs līdz”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Diflucan jāizlieto 30 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.
- Nelietojiet zāles, ja pamanāt tādas bojājuma pazīmes kā neparastu smaržu, krāsas maiņu, redzamas daļiņas vai kristalizēšanos.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diflucan satur

- Aktīvā viela ir flukonazols.
- Citas sastāvdaļas ir: saharoze, 85% glicerīns, attīrīts ūdens, citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts un šķidrā ķiršu smaržviela.

Diflucan ārējais izskats un iepakojums

Diflucan ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums, kura viskozitāte ir lielāka nekā ūdenim, un tas ir iepildīts dzintarkrāsas stikla pudelē ar skrūvējamu korķi, un satur 750 mg flukonazola. Iepakojuma lielums 150 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (dalībvalsts/ aģentūra) mājas lapā

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]
Fluconazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diflucan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diflucan lietošanas
3. Kā lietot Diflucan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diflucan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIFLUCAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diflucan pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „pretsēnīšu līdzekļiem”. Aktīvā viela ir flukonazols.

Diflucan lieto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanai, kā arī, lai pasargātu no inficēšanās ar kandidozi. Visbiežāk sēnīšu infekcijas izraisa rauga sēnīte *Candida*.

Pieaugušie

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs
- Kokcidioidomikoze- bronhu-plaušu sistēmas slimība
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Glotādu piena sēnīte – infekcija, kas bojā mutes, rīkles glotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu
- Ģenitāliju piena sēnīte - maksts vai dzimumlocekļa infekcija
- Ādas infekcijas - piemēram, atlēta pēda, cirpējēde, cirkšņu sēnīte, nagu infekcija

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās
- lai pasargātu no glotādu piena sēnītes atkārtošanās
- lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes biežumu
- lai izvairītos no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)

Bērni un pusaudži (vecumā no 0 līdz 17 gadiem)

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Glotādu piena sēnīte – infekcija, kas ietekmē mutes, rīkles glotādu
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- Lai pasargātu Jūs no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)
- Lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās.

2. PIRMS DIFLUCAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diflucan šādos gadījumos, ja

- Jums kādreiz bijusi alerģija (paaugstināta jutība) pret flukonazolu, citām zālēm sēnīšu infekciju ārstēšanai vai jebkuru Diflucan sastāvdaļu. Varbūt tādi simptomi kā nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana
- Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģijas ārstēšanai)
- Jūs lietojat cisaprīdu (zāles kuņģa darbības traucējumu novēršanai)
- Jūs lietojat pimoziņu (zāles garīgu slimību ārstēšanai)
- Jūs lietojat hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
- Jūs lietojat eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai)

Īpaša piesardzība, lietojot Diflucan, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- Jūs ciešat no sirds slimības, tai skaitā, sirds ritma traucējumiem
- Jums ir izmainīts kālija, kalcija vai magnija līmenis asinīs
- Jums attīstās smagas ādas reakcijas (nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana).

Citu zāļu lietošana

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģiju ārstēšanai) vai cisaprīdu (lieto kuņģa darbības traucējumu gadījumā), vai pimoziņu (lieto garīgu slimību ārstēšanai), vai hinidīnu (lieto sirds aritmiju ārstēšanai), vai eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai), jo tos nedrīkst lietot kopā ar Diflucan (skatīt apakšpunktu „Nelietot Diflucan, ja Jums”).

Ir zāles, kuras var savstarpēji mijiedarboties ar Diflucan.

Pārliedzinieties, vai Jūsu ārsts ir informēts, ja Jūs lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns vai rifabutīns (antibiotiskie līdzekļi infekciju ārstēšanai)
- alfentanils, fentanils (anestēzijas līdzekļi)
- amitriptilīns, nortriptilīns (antidepresanti)
- amfotericīns B, vorikonazols (pretsēnīšu līdzekļi)
- zāles asins recekļu veidošanās novēršanai (varfarīns vai līdzīgas zāles)
- benzodiazepīni (midazolāms, triazolāms vai līdzīgas zāles), ko lieto, lai uzlabotu Jūsu miegu vai mazinātu trauksmi
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto lēkmju ārstēšanai)
- nifedipīns, isradipīns, amlodipīns, felodipīns un losartāns (lieto hipertensijas - augsta asinsspiediena ārstēšanai)
- ciklosporīns, everolīms, sirolīms vai takrolīms (lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu)
- ciklofosfamīds, *Vinca* alkaloidi (vinkristīns, vinblastīns vai līdzīgas zāles), ko lieto audzēju ārstēšanai
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
- statīni (atorvastatīns, simvastatīns un fluvastatīns vai līdzīgas zāles), ko lieto augsta holesterīna pazemināšanai
- metadons (lieto sāpju novēršanai)

- celekoksibs, flurbiprofēns, naproksēns, ibuprofēns, lornoksikāms, meloksikāms, diklofenaks (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL))
- perorālie kontraceptīvie līdzekļi
- prednizons (steroīds)
- zidovudīns, zināms arī kā AZT; sakvinavirs (lieto HIV inficētu pacientu ārstēšanai)
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds vai tolbutamīds
- teofilīns (zāles astmas kontrolei)
- A vitamīns (uztura bagātinātājs)

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diflucan lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Jums nevajadzētu lietot Diflucan grūtniecības laikā vai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav licis to darīt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar mehānismiem jāņem vērā, ka dažreiz var uzņākt reibonis vai krampji.

Svarīga informācija par kādu no Diflucan sastāvdaļām

Diflucan pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur saharozi (cukurs).

- ja Jums ir kāda cukura nepanesība, lūdzu, pastāstiet to savam ārstam pirms zāļu lietošanas.
- 10 ml deva satur 5,6 g vai vairāk cukura. Tas jāņem vērā, ja Jums ir cukura diabēts.
- ja zāles tiek lietotas ilgāk par 2 nedēļām, tas var kaitēt zobiem.

3. KĀ LIETOT DIFLUCAN

Vienmēr lietojiet savas zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā deva dažādu infekciju ārstēšanai ir šāda:

Ieteicams lietot zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Pieaugušie

Indikācijas	Deva
Lai ārstētu kriptokokālu meningītu	400 mg pirmajā dienā, tad 200 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā 6 līdz 8 nedēļas vai ilgāk, ja nepieciešams. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai novērstu kriptokokāla meningīta atkārtosanos	200 mg vienreiz dienā tik ilgi, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana

Lai ārstētu kokcidioidomikozi	200 mg līdz 400 mg vienreiz dienā līdz pat 2 gadiem. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai ārstētu <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	800 mg pirmajā dienā, tad 400 mg vienreiz dienā, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu infekcijas, kas bojā mutes, rīkles gļotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu	200 mg līdz 400 mg 1. dienā, tad pa 100 mg līdz 200 mg, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu piena sēnīti – deva atkarīga no infekcijas lokalizācijas vietas	50 mg līdz 400 mg vienreiz dienā 7 līdz 30 dienas, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai novērstu gļotādu infekciju atkārtosanos, kas bojā mutes un rīkles gļotādu	100mg līdz 200 mg vienreiz dienā vai 200 mg trīs reizes nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ģenitāliju piena sēnīti	150 mg kā vienreizēja deva
Lai samazinātu ģenitāliju piena sēnītes atkārtosanos	150 mg katru trešo dienu, kopā 3 devas (1., 4. un 7. dienā), un tad vienreiz nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai ārstētu ādas un nagu sēnīšinfekcijas	Atkarībā no infekcijas vietas: 50 mg vienreiz dienā, 150 mg vienreiz nedēļā, 300-400 mg kā vienreizēja deva no 1 līdz 4 nedēļas (Atlēta pēdas gadījumā līdz pat 6 nedēļām, nagu infekcijas gadījumā tik ilgi, kamēr bojātais nags ir atjaunojies)
Lai pasargātu Jūs no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja Jums ir novājināta imūnā sistēma)	200-400 vienreiz dienā tik ilgi, kamēr Jums pastāv inficēšanās risks.

Pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem

Ievērojiet ārsta norādījumus (bērnu vai pieaugušo devas).

Bērni līdz 11 gadu vecumam

Maksimālā dienas deva bērniem ir 400 mg dienā.

Deva tiks noteikta, ņemot vērā bērna svaru (kilogramos).

Indikācijas	Dienas deva
<i>Candida</i> izraisīta gļotādu piena sēnīte un rīkles infekcijas – deva un ārstēšanas ilgums atkarīgs no infekcijas smaguma un lokalizācijas	3 mg uz kg ķermeņa svara (pirmajā dienā var tikt nozīmēti 6 mg uz kg ķermeņa svara)
Kriptokokāls meningīts vai <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	6 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara
Lai pasargātu bērnu no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja viņu imunitāte ir novājināta)	3 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara

Lietošana bērniem vecumā no 0 līdz 4 nedēļām

Lietošana bērniem 3 līdz 4 nedēļu vecumā:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi divās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 48 stundām.

Lietošana bērniem vecumā līdz 2 nedēļām:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi trijās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 72 stundām.

Dažreiz ārsti izraksta atšķirīgas devas, nekā šeit minētās. Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts.

Gados vecāki pacienti

Ja nav nieru darbības traucējumu, jālieto pieaugušiem paredzētā deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jūsu ārsts var mainīt Jums nepieciešamo devu, atkarībā no Jūsu nieru funkcijas.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

Tiek rekomendēts, lai Jūsu farmaceits pagatavo suspensiju iekšķīgai lietošanai pirms došanas Jums. Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem ir sniegti tālāk šajā instrukcijā.

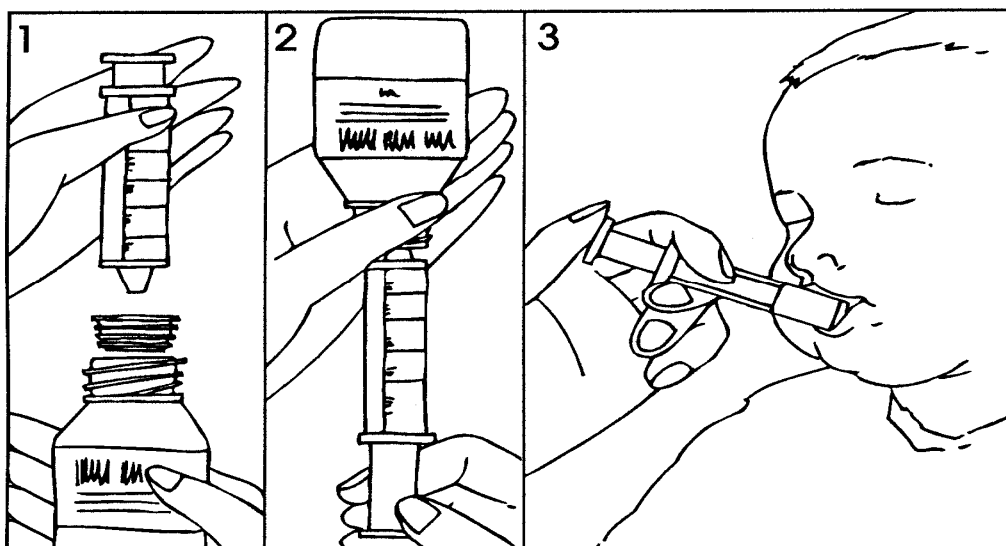
Norādījumi lietošanai:

Pirms katras lietošanas reizes pudeli (aizvērtu) kārtīgi sakratīt.

Norādījumi pediatrikās šļircēs lietošanai: (piemērojams gadījumos, ja produkts tiek pārdots Jūsu valstī)

Pagatavoto suspensiju kārtīgi sakratīt.

1. Atvērt pudeli (aizsargvāciņu);
2. Ievietot pudeles adapteri ar pievienotu šļirci pudeles kaklā (1.attēls);
3. Apgriezt pudeli ar šļirci otrādi un izvilkst nepieciešamo, ārsta nozīmēto suspensijas daudzumu (2. attēls). Atzīmes uz šļircs norāda ml. Bērniem maksimālā deva ir 400 mg dienā (skatīt 3.apakšpunktu "Kā lietot Diflucan");
4. Izņemt šļirci no pudeles;
5. Jaunākiem bērniem zāles var ievadīt no šļircs tieši mutē. Zāļu ievadīšanas laikā bērnam jāatrodas stāvus. Pagrieziet šļirci pret vaiga iekšpusi; lēnām izspiediet zāles bērna mutē (3. attēls). Vecākiem bērniem zāles var pārliet karotē un dot bērnam izdzert.
6. Pēc lietošanas šļirci izskalot.
7. Aizvērt pudeli ar aizsargvāciņu; pudeles adapters paliek pudeles kaklā.



Ja esat lietojis Diflucan vairāk nekā noteikts

Pārāk daudz Diflucan lietošana var likt Jums justies neveselam. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Iespējamās pārdozēšanas simptomi var būt: neregulāru lietu sadzirdēšana, redzēšana, sajūšana un iedomas (halucinācijas un paranoīdāla uzvedība). Var būt

nepieciešama simptomātiska terapija (atbalsta terapija un nepieciešamības gadījumā arī kuņģa skalošana).

Ja esat aizmirsis lietot Diflucan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja Jūs esat aizmirsis lietot nepieciešamo devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja gandrīz ir pienācis laiks nākamai devai, aizmirsto devu nelietojiet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diflucan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem attīstās **alerģiskas reakcijas**, tomēr nopietnas alerģiskas reakcijas novērotas reti. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūtīs
- plakstiņu, sejas vai lūpu tūska
- visa ķermeņa nieze, ādas apsārtums vai niezoši sarkani plankumi
- izsitumi uz ādas
- smagas ādas reakcijas, kā izsitumi, kas izraisa čūlu veidošanos (tas var skart muti un mēli).

Diflucan var ietekmēt aknu darbību. Pazīmes par aknu darbības traucējumiem ir sekojošas:

- nogurums
- ēstgribas zudums
- vemšana
- ādas un acu baltumu dzelte

Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, pārtrauciet Diflucan lietošanu un **nekavējoties pastāstiet to ārstam**.

Citas blakusparādības:

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Biežas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 100, ir uzskaitītas zemāk:

- galvassāpes
- diskomforta sajūta kuņģī, caureja, slikta dūša, vemšana
- izmaiņas asinsanalīzēs, kas nosaka aknu darbības traucējumus
- izsitumi

Retākas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 1000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- samazināta ēstgriba
- bezmiegs, miegainība
- krampji, galvas reibonis, griešanās sajūta, tirpšana, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, garšas sajūtas traucējumi
- aizcietējums, apgrūtināta gremošana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sausa mute
- muskuļu sāpes
- aknu bojājums, ādas un acu dzelte
- čulgas, pūslīši uz ādas (nātrene), nieze, pastiprināta svīšana
- nogurums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis

Retas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts balto asins šūnu skaits (palīdz cīnīties pret infekcijām) un to asins šūnu skaits, kas palīdz apturēt asiņošanu
- sarkana vai violeta ādas krāsa, ko var izraisīt zems trombocītu skaits vai citas asins šūnu izmaiņas

- izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos (augsts holesterīna, lipīdu līmenis)
- zems kālija līmenis asinīs
- trīce
- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), sirds ritma traucējumi
- aknu mazspēja
- alerģiskas reakcijas (dažreiz smagas), tai skaitā, izsitumi pūslīšu veidā un ādas lobīšanās, smagas ādas reakcijas, lūpu vai sejas pietūkums
- matu izkrišana

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIFLUCAN

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diflucan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz „Derīgs līdz”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- **Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (60 ml pudele):**
- Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- **Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (175 ml pudele):**
- **Uzglabāt pulveri temperatūrā līdz 25°C. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.**
- Pēc pagatavošanas suspensiju uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, nesasaldēt.
- Pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 28 dienas.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diflucan satur

- Aktīvā viela ir flukonazols.
- Citas sastāvdaļas ir: saharoze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, titāna dioksīds (E 171), ksantāna gumija, nātrija citrāts, bezūdens citronskābe, nātrija benzoāts un dabīga apelsīnu smaržviela (satur apelsīnu eļļu un maltodekstrīnu)

Diflucan 10 mg/ml un 40 mg/ml pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ārējais izskats un iepakojums

60 ml pudele:

- Diflucan 10 mg/ml un 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir balts vai gandrīz balts pulveris. Pēc ūdens pievienošanas pulverim (kā norādīts instrukcijā veselības aprūpes speciālistiem) tiek iegūta suspensija ar apelsīnu smaržu, kas satur attiecīgi 10 mg vai 40 mg flukonazola vienā mililitrā.
- Katrā pudelē pulvera un ūdens maisījums veido 35 ml suspensijas.
- Precīzai dozēšanai var būt pievienota 5 ml mērkarote un/vai 5 ml graduēta šļirce ar pudelē iespiežamu adapteri.

175 ml pudele:

- Diflucan 10 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir balts vai gandrīz balts pulveris. Pēc ūdens pievienošanas pulverim (kā norādīts instrukcijā veselības aprūpes speciālistiem) tiek iegūta suspensija ar apelsīnu smaržu, kas satur attiecīgi 10 mg flukonazola vienā mililitrā.
- Katrā pudelē pulvera un ūdens maisījums veido 100 ml suspensijas.
- Precīzai dozēšanai ir pievienota mērglāzīte.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (dalībvalsts/ aģentūra) mājas lapā

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

Pagatavotā suspensija būs balta vai pelēcīga ar apelsīnu aromātu.

60 ml pudelei:

1. Viegli uzsist pa pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Pievienot nelielu daudzumu tīra ūdens un enerģiski sakratīt. Pievienot ūdeni līdz atzīmei, kas norādīta uz pudeles (atbilst pievienotiem 24 ml ūdens).
3. Labi sakratīt 1 līdz 2 minūtes, līdz tiek iegūta homogēna suspensija.
4. Uz pudeles uzlīmes uzrakstīt pagatavotās suspensijas derīguma termiņu (pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 28 dienas). Jebkuru neizlietoto suspensijas daudzumu pēc šī datuma lietot nedrīkst, un tas jāatdod atpakaļ Jūsu farmaceitam.

175 ml pudelei:

1. Viegli uzsist pa pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Nomērīt 66 ml ūdens un pievienot ūdeni pudelē.
3. Labi sakratīt 1 līdz 2 minūtes, līdz tiek iegūta homogēna suspensija.
4. Uz pudeles uzlīmes uzrakstīt pagatavotās suspensijas derīguma termiņu (pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 28 dienas). Jebkuru neizlietoto suspensijas daudzumu pēc šī datuma lietot nedrīkst, un tas jāatdod atpakaļ Jūsu farmaceitam.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Diflucan un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I Pielikumu) 2 mg/ml šķīdums infūzijām
[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]
Fluconazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diflucan un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diflucan lietošanas
3. Kā lietot Diflucan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diflucan
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DIFLUCAN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diflucan pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „pretsēnīšu līdzekļiem”. Aktīvā viela ir flukonazols.

Diflucan lieto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanai, kā arī, lai pasargātu no inficēšanās ar kandidozi. Visbiežāk sēnīšu infekcijas izraisa rauga sēnīte *Candida*.

Pieaugušie

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs
- Kokcidioidomikoze- bronhu-plaušu sistēmas slimība
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Gļotādu piena sēnīte – infekcija, kas ietekmē mutes, rīkles gļotādu, un rada jēlumu mutē

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās
- lai pasargātu no gļotādu piena sēnītes atkārtošanās
- lai izvairītos no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)

Bērni un pusaudži (vecumā no 0 līdz 17 gadiem)

Ārsts var nozīmēt Jums šīs zāles sekojošu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- Gļotādu piena sēnīte – infekcija, kas ietekmē mutes, rīkles gļotādu
- Infekcijas, ko izraisa *Candida* (tās tiek atrastas asinsrites sistēmā, ķermeņa orgānos (piemēram, sirdī, plaušās) vai urīnizvades sistēmā
- Kriptokokāls meningīts- sēnīšu infekcija smadzenēs

Diflucan var tikt Jums nozīmēts arī:

- Lai pasargātu Jūs no inficēšanās ar *Candida* sēnīšu slimībām (ja Jums ir novājināta imunitāte)
- Lai pasargātu no kriptokokāla meningīta atkārtošanās.

2. PIRMS DIFLUCAN LIETOŠANAS

Nelietojiet Diflucan šādos gadījumos, ja

- Jums kādreiz bijusi alerģija (paaugstināta jutība) pret flukonazolu, citām zālēm sēnīšu infekciju ārstēšanai vai jebkuru Diflucan sastāvdaļu. Varbūt tādi simptomi kā nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana
- Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģijas ārstēšanai)
- Jūs lietojat cisaprīdu (zāles kuņģa darbības traucējumu novēršanai)
- Jūs lietojat pimoziņu (zāles garīgu slimību ārstēšanai)
- Jūs lietojat hinidīnu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
- Jūs lietojat eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai)

Īpaša piesardzība, lietojot Diflucan, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- Jūs ciešat no sirds slimības, tai skaitā, sirds ritma traucējumiem
- Jums ir izmainīts kālija, kalcija vai magnija līmenis asinīs
- Jums attīstās smagas ādas reakcijas (nieze, ādas apsārtums vai apgrūtināta elpošana).

Citu zāļu lietošana

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat astemizolu, terfenadīnu (antihistamīna līdzekļi alerģiju ārstēšanai) vai cisaprīdu (lieto kuņģa darbības traucējumu gadījumā), vai pimoziņu (lieto garīgu slimību ārstēšanai), vai hinidīnu (lieto sirds aritmiju ārstēšanai), vai eritromicīnu (antibiotisks līdzeklis infekciju ārstēšanai), jo tos nedrīkst lietot kopā ar Diflucan (skatīt apakšpunktu „Nelietot Diflucan, ja Jums”).

Ir zāles, kuras var savstarpēji mijiedarboties ar Diflucan.

Pārliecinieties, vai Jūsu ārsts ir informēts, ja Jūs lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns vai rifabutīns (antibiotiskie līdzekļi infekciju ārstēšanai)
- alfentanils, fentanils (anestēzijas līdzekļi)
- amitriptilīns, nortriptilīns (antidepresanti)
- amfotericīns B, vorikonazols (pretsēnīšu līdzekļi)
- zāles asins recekļu veidošanās novēršanai (varfarīns vai līdzīgas zāles)
- benzodiazepīni (midazolāms, triazolāms vai līdzīgas zāles), ko lieto, lai uzlabotu Jūsu miegu vai mazinātu trauksmi
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto lēkmju ārstēšanai)
- nifedipīns, isradipīns, amlodipīns, felodipīns un losartāns (lieto hipertensijas - augsta asinsspiediena ārstēšanai)
- ciklosporīns, everolīms, sirolīms vai takrolīms (lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu)
- ciklofosfamīds, *Vinca* alkaloīdi (vinkristīns, vinblastīns vai līdzīgas zāles), ko lieto audzēju ārstēšanai
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
- statīni (atorvastatīns, simvastatīns un fluvastatīns vai līdzīgas zāles), ko lieto augsta holesterīna pazemināšanai
- metadons (lieto sāpju novēršanai)
- celekoksibs, flurbiprofēns, naproksēns, ibuprofēns, lornoksikāms, meloksikāms, diklofenaks (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL))
- perorālie kontraceptīvie līdzekļi
- prednizons (steroīds)
- zidovudīns, zināms arī kā AZT; sakvinavīrs (lieto HIV inficētu pacientu ārstēšanai)
- zāles diabēta ārstēšanai, piemēram, hlorpropamīds, glibenklamīds, glipizīds vai tolbutamīds
- teofilīns (zāles astmas kontrolei)
- A vitamīns (uztura bagātinātājs)

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diflucan lietošana kopā ar uzturu

Ieteicams lietot kapsulas katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Jūs varat lietot zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Jums nevajadzētu lietot Diflucan grūtniecības laikā vai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav licis to darīt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar mehānismiem jāņem vērā, ka dažreiz var uzņākt reibonis vai krampji.

Svarīga informācija par kādu no Diflucan sastāvdaļām

1 ml Diflucan satur 0,154 mmol nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. KĀ LIETOT DIFLUCAN

Šīs zāles ārsts vai medmāsa Jums ievadīs vēnā lēnas injekcijas (infūzijas) veidā. Diflucan tiek piegādāts šķīduma veidā. Tas nav jāatšķaida. Šīs lietošanas instrukcijas beigās ir papildus informācija veselības aprūpes speciālistiem.

Parastās devas dažādu infekciju ārstēšanai ir norādītas tālāk. Jautājiet savam ārstam vai medmāsai, ja neesat pārliecināts, kādēļ Jums šīs zāles ir nozīmētas.

Pieaugušie

Indikācijas	Deva
Lai ārstētu kriptokokālu meningītu	400 mg pirmajā dienā, tad 200 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā 6 līdz 8 nedēļas vai ilgāk, ja nepieciešams. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai novērstu kriptokokāla meningīta atkārtošanos	200 mg vienreiz dienā tik ilgi, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu kokcidioidomikozī	200 mg līdz 400 mg vienreiz dienā līdz pat 2 gadiem. Dažreiz deva tiek paaugstināta līdz 800 mg
Lai ārstētu <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	800 mg pirmajā dienā, tad 400 mg vienreiz dienā, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu infekcijas, kas bojā mutes, rīkles gļotādu, un saistīta ar protēžu lietošanu	200 mg līdz 400 mg 1. dienā, tad pa 100 mg līdz 200 mg, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana
Lai ārstētu gļotādu piena sēnīti – deva atkarīga no infekcijas lokalizācijas vietas	50 mg līdz 400 mg vienreiz dienā 7 līdz 30 dienas, līdz tiek nozīmēta lietošanas pārtraukšana

Lai novērstu gļotādu infekciju atkārtosanos, kas bojā mutes un rīkles gļotādu	100mg līdz 200 mg vienreiz dienā vai 200 mg trīs reizes nedēļā tik ilgi, kamēr pastāv inficēšanās risks.
Lai pasargātu Jūs no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja Jums ir novājināta imūnā sistēma)	200-400 vienreiz dienā tik ilgi, kamēr Jums pastāv inficēšanās risks.

Pusaudzī vecumā no 12 līdz 17 gadiem

Ievērojiet ārsta norādījumus (bērnu vai pieaugušo devas).

Bērni vecumā līdz 11 gadu vecumam

Maksimālā dienas deva bērniem ir 400 mg dienā.

Deva tiks noteikta, ņemot vērā bērna svaru (kilogramos).

Indikācijas	Dienas deva
<i>Candida</i> izraisīta gļotādu piena sēnīte un rīkles infekcijas – deva un ārstēšanas ilgums atkarīgs no infekcijas smaguma un lokalizācijas	3 mg uz kg ķermeņa svara (pirmajā dienā var tikt nozīmēti 6 mg uz kg ķermeņa svara)
Kriptokokāls meningīts vai <i>Candida</i> izraisītas iekšējās infekcijas	6 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara
Lai pasargātu bērnu no <i>Candida</i> izraisītām infekcijām (ja viņu imunitāte ir novājināta)	3 mg līdz 12 mg uz kg ķermeņa svara

Lietošana bērniem vecumā no 0 līdz 4 nedēļām

Lietošana bērniem 3 līdz 4 nedēļu vecumā:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi divās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 48 stundām.

Lietošana bērniem vecumā līdz 2 nedēļām:

Tikpat liela deva kā iepriekš minēts, tikai ievada reizi trijās dienās. Maksimālā deva ir 12 mg uz kg ķermeņa svara ik pēc 72 stundām.

Dažreiz ārsti izraksta atšķirīgas devas, nekā šeit minētās. Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts.

Gados vecāki pacienti

Ja nav nieru darbības traucējumu, jālieto pieaugušiem paredzētā deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jūsu ārsts var mainīt Jums nepieciešamo devu, atkarībā no Jūsu nieru funkcijas.

Ja esat saņēmis Diflucan vairāk nekā noteikts

Ja Jums šķiet, ka Jums ir ievadīts vairāk Diflucan, nekavējoties izstāstiet to ārstam vai medmāsai. Iespējamās pārdozēšanas simptomi var būt: neregulāra lietošana, redzēšana, sajūšana un iedomas (halucinācijas un paranoidāla uzvedība).

Ja Diflucan deva ir izlaista

Šīs zāles Jums ievadīs medicīnas personāla uzraudzībā, tādēļ maz ticams, ka deva var tikt aizmirsta. Tomēr pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums šķiet, ka deva ir aizmirsta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Diflucan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem attīstās **alerģiskas reakcijas**, tomēr nopietnas alerģiskas reakcijas novērotas reti. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūtīs
- plakstiņu, sejas vai lūpu tūska
- visa ķermeņa nieze, ādas apsārtums vai niezoši sarkani plankumi
- izsitumi uz ādas
- smagas ādas reakcijas, kā izsitumi, kas izraisa čūlu veidošanos (tas var skart muti un mēli).

Diflucan var ietekmēt aknu darbību. Pazīmes par aknu darbības traucējumiem ir sekojošas:

- nogurums
- ēstgribas zudums
- vemšana
- ādas un acu baltumu dzelte

Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, pārtrauciet Diflucan lietošanu un **nekavējoties pastāstiet to ārstam**.

Citas blakusparādības:

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Biežas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 100, ir uzskaitītas zemāk:

- galvassāpes
- diskomforta sajūta kuņģī, caureja, slikta dūša, vemšana
- izmaiņas asinsanalīzēs, kas nosaka aknu darbības traucējumus
- izsitumi

Retākas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 1000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- samazināta ēstgriba
- bezmiegs, miegainība
- krampji, galvas reibonis, griešanās sajūta, tirpšana, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, izmaiņas garšas sajūtā
- aizcietējums, apgrūtināta gremošana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sausa mute
- muskuļu sāpes
- aknu bojājums, ādas un acu dzelte
- čulgas, pūslīši uz ādas (nātrene), nieze, pastiprināta svīšana
- nogurums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis

Retas blakusparādības, kas var rasties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000, ir uzskaitītas zemāk:

- samazināts balto asins šūnu skaits (palīdz cīnīties pret infekcijām) un to asins šūnu skaits, kas palīdz apturēt asiņošanu
- sarkana vai violeta ādas krāsa, ko var izraisīt zems trombocītu skaits vai citas asins šūnu izmaiņas
- izmaiņas asins bioķīmiskajos rādītājos (augsts holesterīna, lipīdu līmenis)
- trīce
- zems kālija līmenis asinīs
- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), sirds ritma traucējumi
- aknu mazspēja
- alerģiskas reakcijas (dažreiz smagas), tai skaitā, izsitumi pūslīšu veidā un ādas lobīšanās, smagas ādas reakcijas, lūpu vai sejas pietūkums
- matu izkrišana

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT DIFLUCAN

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diflucan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz „Derīgs līdz”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Stikla flakoni: nenasaldēt.
- **PVH plastificēti maisi: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.** Nenasaldēt. Šīs zāles paredzētas vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas jebkurš neizlietotais šķiduma daudzums jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Diflucan satur

- Aktīvā viela ir flukonazols.
- Katrs ml satur 2 mg flukonazola.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hlorīds, ūdens injekcijām un nātrija hidroksīds (pH korekcijai).

Diflucan šķīdums infūzijām ārējais izskats un iepakojums

- Diflucan ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.
- Tas ir iepildīts stikla flakonos, kuri satur 50 mg, 100 mg, 200 mg vai 400 mg flukonazola, vai iepakots ar plastmasu pārklātos PVH 1, 5, 10 un 20 maisos, kas satur 200 mg vai 400 mg flukonazola. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

[Skatīt I Pielikumu - aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama (dalībvalsts/ aģentūra) mājas lapā

[Skatīt I Pielikumu- aizpilda nacionāli]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Intravenoza infūzija jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 10 ml/min. Diflucan šķīdina ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, katri 200 mg (100 ml pudele) satur 15 mmol Na⁺ un Cl⁻. Diflucan ir pieejams kā atšķaidīts nātrija hlorīda šķīdums, tāpēc pacientiem, kuriem nepieciešama nātrija vai šķidruma ierobežošana, jāpievērš uzmanība ievadīšanas ātrumam.

Flukonazols intravenozām infūzijām ir saderīgs ar šādiem šķīdumiem:

- a) 5% un 20% glikozes šķīdums;
- b) Ringera šķīdums;

- c) Hartmana šķīdums;
- d) Kālija hlorīda šķīdums glikozē;
- e) 4,2 % un 5% nātrija bikarbonāta šķīdums;
- f) 3, 5% aminofuzīna šķīdums;
- g) 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums;
- h) Dialaflex (6,36% interperitoneālās dialīzes šķīdums).

Flukonazola infūziju var veikt ar parastajām transfūzijas iekārtām, izmantojot vienu no augstāk minētajiem infūziju šķīdumiem. Lai arī nekādas nesaderības reakcijas nav novērotas, flukonazolu sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm nerekomendē.

Šķīdums infūzijām ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīti šķīdumi jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas apstākļiem un ilgumu, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Atšķaidīšanu jāveic aseptiskos apstākļos. Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda uz krāsas maiņu un daļiņu piemaisījumiem. Šķīdumu drīkst lietot vienīgi tad, ja šķīdums ir bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.