

### **ANNESS III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

**Nota: Dan l-SPC, tikketta u fuljett ta' taghrif huwa l-verżjoni valida fil-hin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.**

**Wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni, l-Awtoritajiet Kompetenti tal-Istat Membru f'kollaborazzjoni mal-Istat Membru ta' Referenza, sejr in jaġġornaw l-informazzjoni dwar il-prodott kif meħtieġ. Għaldaqstant, dan l-SPC, tikketta u fuljett ta' taghrif, mhux bilfors jirrappreżentaw it-test attwali.**

## **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg kapsuli iebsin

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 150 mg.

Sustanzi mhux attivi: kull kapsula iebsa fiha wkoll 149.12 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Il-kapsula iebsa tal-ġelatina ta' 150 mg għandha kulur blu turkważ u l-parti ta' fuq blu turkważ bi "Pfizer" u l-kodiċi "FLU-150" stampati fuqha b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa nru. 1.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Diflucan huwa indikat fl-adulti għall-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara sezzjoni 5.1):

- Kandidjażi vaġinali akuta meta kura topika ma tkunx xierqa.
- *Candida balanitis* meta kura topika ma tkunx xierqa.

Il-kura tista' tinbeda qabel ma jkunu magħrufin ir-riżultati tal-ikkultura u studji oħrajn tal-laboratorju; madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jkunu disponibbli, il-kura ta' kontra l-infezzjoni għandha tiġi aġġustata bix-xieraq.

Il-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' antifungali għandha tiġi kkunsidrata.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

##### Adulti

Doża wahda ta' 150mg.

##### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Fejn ma jkunx hemm evidenza ta' indeboliment renali, għandhom jiġu adottati r-rakkomandazzjonijiet normali tad-doża.

#### Indeboliment renali

Fluconazole jitneħħa b' mod predominanti fl-awrina bħala sustanza attiva mhux mibdula. M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti f'terapija ta' doża wahda.

#### Indeboliment epatiku

Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku, għalhekk fluconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja għall-indikazzjoni ta' kandidjażi ġenitali fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġewx stabbiliti. L-informazzjoni attwali għal indikazzjonijiet oħra fit-tfal hija deskritta fis-sezzjoni 4.8. Jekk it-trattament huwa essenzjali fl-adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena), il-pożoloġija għandha tkun l-istess bħall-pożoloġija tal-adulti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ u indipendenti mit-tehid tal-ikel.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal sustanzi azole relatati, jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

L-ghoti fl-istess waqt ta' terfenadine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw Diflucan f'dozi multipli ta' 400 mg kuljum jew aktar skont ir-riżultati ta' studju dwar l-interazzjoni ta' dozi multipli. L-ghoti flimkien ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 bħal cisapride, astemizole, pimozone, quinidine u erythromycin huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw fluconazole (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Is-sistema renali

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Is-sistema epatobiljari

Diflucan ġie assoċjat ma' każijiet rari ta' tossiċità epatika serja inkluż mewt, l-aktar f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi eżistenti serji. F'każ ta' epatossiċità assoċjata ma' fluconazole, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni ċara mad-doża totali ta' kuljum, it-tul tat-trattament, is-sess jew l-età tal-pazjent. L-epatossiċità minhabba fluconazole normalment kienet riversibbli meta twaqqfet il-kura.

Pazjenti li jkollhom riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura bi fluconazole għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja.

Il-pazjent għandu jkun avżat dwar sintomi li jindikaw effett serju fuq il-fwied (l-importanti huma astenja, anoressija, dardir persistenti, rimettar u suffeġra). Il-kura bi fluconazole għandha titwaqqaf minnufih u l-pazjenti għandhom jikkonsultaw it-tabib.

#### Is-sistema kardjovaskulari

Xi azoles, inkluż fluconazole, ġew assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QT fuq l-elettrokardjogramma. Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT u *torsades de pointes* f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Diflucan. Dawn ir-rapporti kienu jinkludu pazjenti morda serjament b'diversi fatturi ta' riskju li jistgħu jfixxlu, bħal mard tal-qalb strutturali, anormalitajiet fl-elettroliti u kura konkonnittanti li setgħu kienu kontributorji.

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi. L-amministrazzjoni flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall tal-

QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 hjia kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Halofantrine

Halofantrine intwera li jtawwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rrakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Ghaldaqstant, l-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Reazzjonijiet dermatologiċi

Il-pazjenti rarament żviluppaw reazzjonijiet esfoljattivi fil-ġilda, b'has-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroloži epidermali tossika, waqt it-trattament bi fluconazole. Il-pazjenti li jkollhom l-AIDS huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw reazzjonijiet severi fil-ġilda għal bosta prodotti mediċinali. Jekk jiżviluppa xi raxx, li jista' jiġi assoċjat ma fluconazole, f'pazjent ikkurat għal infezzjoni fungali superficjali, għandha titwaqqaf il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk pazjenti b'infezzjonijiet fungali invażivi/sistemiċi jiżviluppaw xi raxx, dawn għandhom ikunu sorveljati mill-qrib u fluconazole għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw lezzjonijiet bl-*infafet* jew *eritema* multiformi.

#### Sensittività eċċessiva

F'każijiet rari, ġiet irrapportata anafilassi (ara sezzjoni 4.3).

#### Ċitokromu P450

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur ta' CYP2C19. Pazjenti kkurati b'Diflucan li jkunu kkurati fl-istess waqt b'mediċini ta' medda terapewtika żgħira metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu ssorveljati (ara sezzjoni 4.5).

#### Terfenadine

L-ghoti ta' fluconazole f'doži inqas minn 400 mg kuljum flimkien ma' terfenadine għandu jkun sorveljat sew (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Sustanzi mhux attivi

Il-kapsuli fihom lactose monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew in-nuqqas ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-mediċini li ġejjin huwa kontra-indikat

**Cisapride:** Kien hemm rapporti ta' avvenimenti kardijaċi inkluż *torsades de pointes* f'pazjenti li ngħataw fluconazole u cisapride flimkien. Studju kkontrollat sab li fluconazole 200 mg darba kuljum flimkien ma' cisapride 20 mg erba' darbiet kuljum irriżulta f'żieda konsiderevoli fil-livelli ta' cisapride fil-plażma u titwil tal-intervall tal-QTc. It-trattament konkomittanti bi fluconazole u cisapride huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

**Terfenadine:** Minhabba l-okkorrenza ta' dizritmiji kardijaċi serji kkawżati mit-titwil tal-intervall tal-QTc f'pazjenti li kienu qeghdin jingħataw antifungali azole flimkien ma' terfenadine, saru studji dwar l-effetti ta' interazzjoni. Studju wiehed b'doża ta' 200 mg ta' fluconazole kuljum ma wriex titwil fl-intervall tal-QTc. Studju ieħor b'doża ta' 400 mg u 800 mg ta' fluconazole kuljum wera li fluconazole meħud f'doži ta' 400 mg kuljum jew aktar iżid b'mod konsiderevoli l-livelli ta' terfenadine fil-plażma meta jittiehed fl-istess waqt. L-użu kkombinat ta' fluconazole f'doži ta' 400 mg jew aktar ma' terfenadine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole f'doži iżgħar minn 400 mg kuljum ma' terfenadine għandu jkun sorveljat b'attenzjoni.

**Astemizole:** L-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' astemizole jista' jnaqqas it-tneħħija ta' astemizole. Iż-żieda li tirriżulta fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole tista' twassal għat-titwil tal-QT u

okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u astemizole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pimozide: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' pimozide jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' pimozide. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pimozide tista' twassal għal titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u pimozide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Quinidine: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' quinidine jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' quinidine. L-użu ta' quinidine ġie assoċjat mat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u quinidine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Erythromycin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u erythromycin għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u erythromycin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li ġejjin ma jistax ikun rakkomandat:

Halofantrine: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' halofantrine fil-plażma minhabba effett inibitorju fuq CYP3A4. L-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. Din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).

L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li ġejjin iwassal għal prekawzjonijiet u aġġustamenti tad-doża:

L-effett ta' prodotti medicinali oħrajn fuq fluconazole

Rifampicin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u rifampicin irriżulta fi tnaqqis ta' 25% fl-AUC u f'*half-life* 20% iqsar ta' fluconazole. F'pazjenti li jkunu qeghdin jinghataw rifampicin fl-istess waqt, għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' fluconazole.

Studji ta' interazzjoni wrew li meta fluconazole orali jinghata mal-ikel, ma' cimetidine, ma' antaċidi jew wara irradjazzjoni shiha tal-ġisem għat-trapjant tal-mudullun, ma jsehh l-ebda indeboliment klinikament sinifikanti tal-assorbiment ta' fluconazole.

L-effett ta' fluconazole fuq prodotti medicinali oħrajn

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' ċitokromu P450 (CYP) isoenzima 2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19. Minbarra l-interazzjonijiet osservati/dokumentati msemmija hawn taht, hemm riskju ta' żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' komposti oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP2C9 u CYP3A4 mogħtija flimkien ma' fluconazole. Għalhekk għandha tinghata attenzjoni meta jintużaw dawn il-kombinazzjonijiet u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati sew. L-effett ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' fluconazole ikompli għal 4-5 ijiem wara li titwaqqaf il-kura bi fluconazole, minhabba l-*half-life* twila ta' fluconazole (ara sezzjoni 4.3).

Alfentanil: Waqt użu konkomittanti ma' fluconazole (400 mg) u alfentanil mogħti ġol-vina (20 µg/kg) f'voluntiera b'saħħithom, l-AUC<sub>10</sub> ta' alfentanil żdied bid-doppju, probabilmint minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' alfentanil.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazole iżid l-effett ta' amitriptyline u ta' nortriptyline. 5-nortriptyline u/jew S-amitriptyline jistgħu jitkejlu fil-bidu tat-terapija kkombinata u wara ġimgha. Id-doża ta' amitriptyline/nortriptyline għandha tiġi aġġustata, jekk ikun meħtieġ.

Amphotericin B: L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u amphotericin B fi grieden normali u immunosoppressi infettati ta' dawn ir-rizultati: effett żgħir antifungali addittiv fl-infezzjoni sistemika b'*C. albicans*, l-ebda interazzjoni fl-infezzjoni intrakranjali b'*Cryptococcus neoformans*, u antagonizmu taż-żewġ mediċini fl-infezzjoni sistemika b'*A. fumigatus*. Is-sinifikat kliniku tar-rizultati miksba f'dawn l-istudji m'huwiex magħruf.

Antikoagulanti: Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, bħal fil-każ ta' antifungali azole oħrajn, ġew irrapportati avvenimenti ta' fsada (tbengil, epistassi, fsada gastrointestinali, ematurja u melena), flimkien ma' żidiet fil-hin tal-protrombina f'pazjenti li nġhataw fluconazole flimkien ma' warfarin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole u warfarin il-hin ta' protrombina kien imtawwal sa darbtejn aktar, probabilmint minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' warfarin permezz ta' CYP2C9. F'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw antikoagulanti tat-tip coumarin flimkien ma' fluconazole, il-hin tal-protrombina għandu jiġu ssorveljati b'attenzjoni. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' warfarin.

Benzodiazepines (ta' azzjoni qasira), i.e. midazolam, triazolam: Wara l-ghoti orali ta' midazolam, fluconazole ikkawża żidiet sostanzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' midazolam u effetti psikomotorji. Meta fluconazole 200 mg ingħata flimkien ma' midazolam 7.5 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 3.7 u 2.2 aktar fl-AUC u l-half-life ta' midazolam rispettivament. Meta fluconazole 200 mg kuljum ingħata fl-istess waqt ma' triazolam 0.25 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 4.4 u 2.3 aktar fl-AUC u l-half-life ta' triazolam rispettivament. Effetti ta' triazolam aktar b'saħħithom u aktar fit-tul kienu osservati waqt trattament flimkien ma' fluconazole. Jekk tkun meħtieġa l-kura konkormittanti b'benzodiazepine f'pazjenti li jkunu qegħdin jiġu kkurati b'fluconazole, għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' benzodiazepine, u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bix-xieraq.

Carbamazepine: Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu ta' carbamazepine u giet osservata zieda fil-carbamazepine fis-serum ta' 30%. Hemm riskju ta' żvilupp ta' tossiċità minhabba carbamazepine. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' carbamazepine skont il-kejl/l-effett tal-koncentrazzjonijiet.

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju: Ċerti antagonisti tal-kanali tal-kalċju (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil u felodipine) huma metabolizzati b'CYP3A4. Fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika tal-antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi.

Celecoxib: Waqt il-kura konkormittanti bi fluconazole (200 mg kuljum) u celecoxib (200 mg), is- $C_{max}$  u l-AUC ta' celecoxib żdiedu bi 68% u 134%, rispettivament. Tista' tkun meħtieġa nofs id-doża ta' celecoxib meta kkombinat ma' fluconazole.

Cyclophosphamide: Kura kkombinata b'cyclophosphamide u fluconazole tirriżulta f'zieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum. Il-kombinazzjoni tista' tintuża filwaqt li jiġi kkunsidrat aktar ir-riskju ta' zieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum.

Fentanyl: Ġie rrapportat każ wieħed fatali ta' intossikazzjoni ta' fentanyl possibilmint minhabba interazzjoni bejn fentanyl u fluconazole. Barra minn hekk, f'volontiera b'saħħithom intwera li fluconazole ittardja b'mod sinifikanti t-tnehhija ta' fentanyl. Koncentrazzjoni għolja ta' fentanyl tista' twassal għal depressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati mill-qrib għal potenzjal ta' riskju ta' depressjoni respiratorja. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' fentanyl.

Inibituri reductase HMG CoA: Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolizi jiżdied meta fluconazole jingħata flimkien ma' inibituri reductase HMG-CoA metabolizzati permezz ta' CYP3A4, bħal atorvastatin u simvastatin, jew permezz ta' CYP2C9, bħal fluvastatin. Jekk tkun meħtieġa kura konkormittanti, il-pazjent għandu jkun osservat għal sintomi ta' mijopatija u rabdomijolizi u l-creatinine kinase għandu jiġi sorveljat. L-inibituri tal-HMG-CoA reductase għandhom jitwaqqfu jekk tkun osservata zieda notevoli fil-creatinine kinase jew jekk tiġi dijanjostikata jew issuspettata xi mijopatija/rabdomijolizi.

Immunosuppressuri (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole iżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni u l-AUC ta' ciclosporin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole 200 mg kuljum u ciclosporin (2.7 mg/kg/jum) kien hemm żieda ta' 1.8 aktar fl-AUC ta' ciclosporin. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża billi titnaqqas id-doża ta' ciclosporin skont il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin.

Everolimus: Għalkemm ma ġiex studjat in vivo jew in vitro, fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fis-serum permezz ta' inibizzjoni ta' CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-plażma preżumibbilment billi jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus permezz ta' CYP3A4 u P-glycoprotein. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża b'aġġustament tad-doża ta' sirolimus skont il-kejl tal-effett/tal-konċentrazzjoni.

Tacrolimus: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tacrolimus mogħti mill-halq sa 5 darbiet minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' tacrolimus permezz ta' CYP3A4 fl-intestini. Ma ġewx osservati bidliet farmakokinetiċi sinifikanti meta tacrolimus jingħata minn ġol-vini. Żieda fil-livelli ta' tacrolimus ġiet assoċjata ma' nefrotossicità. Id-doża ta' tacrolimus mogħti mill-halq għandha titnaqqas skont il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus.

Losartan: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' losartan għall-metabolit attiv tiegħu (E-31 74) li huwa responsabbli għall-parti l-kbira tal-antagonismu tar-riċettur tal-angotensina II li jsehh waqt il-kura b'losartan. Il-pazjenti għandu jkollhom il-pressjoni tad-demmi tagħhom sorveljata kontinwament.

Methadone: Fluconazole jista' jtejjeb il-konċentrazzjoni ta' methadone fis-serum. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' methadone.

Mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni: Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' flurbiprofen żdiedu bi 23% u 81%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' fluconazole meta mqabbel mal-ghoti ta' flurbiprofen waħdu. Bl-istess mod, is- $C_{max}$  u l-AUC tal-isomeru attiv farmakologikament [S-(+)-ibuprofen] żdiedu bi 15% u 82%, rispettivament, meta fluconazole ingħata flimkien ma' ibuprofen tat-tip racemic (400 mg) meta mqabbel mal-ghoti ta' ibuprofen tat-tip racemic waħdu.

Għalkemm ma ġiex studjat b'mod speċifiku, fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika ta' NSAIDs oħrajn li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 (eż. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hija rrakkomandata sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi u tossicità relatati mal-NSAIDs. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża tal-NSAIDs.

Phenytoin: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu epatiku ta' phenytoin. L-ghoti b'mod repetut fl-istess waqt ta' 200 mg fluconazole u 250 mg phenytoin mogħti ġol-vina, ikkawża żieda fl-AUC<sub>24</sub> ta' phenytoin b' 75% u f' $C_{min}$  b'128%. Meta jingħataw flimkien, il-livelli ta' konċentrazzjoni ta' phenytoin fis-serum għandhom jiġu ssorveljati sabiex tiġi evitata t-tossicità b'phenytoin.

Prednisone: Kien hemm rapport ta' każ li pazjent bil-fwied trapjantat ikkurat bi prednisone żviluppa insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenalni meta twaqqfet il-kura ta' tliet xhur bi fluconazole. It-twaqqif ta' fluconazole preżumibbilment ikkawża attività msahħa ta' CYP3A4 li wasslet għal żieda fil-metabolizmu ta' prednisone. Pazjenti fuq kura fit-tul bi fluconazole u prednisone għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenalni meta jitwaqqaf fluconazole.

Rifabutin: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rifabutin fis-serum, li jwassal għal żieda fl-AUC ta' rifabutin sa 80%. Kien hemm rapporti ta' uveite f'pazjenti li ngħataw fluconazole u rifabutin flimkien. F'terapija kkombinata, għandhom jiġu kkunsidrati s-sintomi ta' tossicità b'rifabutin.

Saquinavir: Fluconazole iżid l-AUC u is- $C_{max}$  ta' saquinavir b'madwar 50% u 55% rispettivament, minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu epatiku ta' saquinavir permezz ta' CYP3A4 u l-inibizzjoni ta' P-glycoprotein. L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir għada ma ġietx studjata u tista' tkun aktar b'saħħita. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' saquinavir.

**Sulfonylureas:** Fluconazole intwera li jtaqqas il-*half-life* fis-serum ta' sulfonylureas mogħtija mill-halq fl-istess waqt (eż., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) f'voluntiera b'saħħithom. Hija rakkomandata sorveljanza regolari taz-zokkor fid-demm u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq tad-doża ta' sulfonylurea waqt l-ghoti taż-żewġ mediċini.

**Theophylline:** Fi studju ta' interazzjoni kkontrollat bil-placebo, l-ghoti ta' fluconazole 200 mg għal 14-il jum irriżulta fi tnaqqis ta' 18% tar-rata ta' tneħħija medja ta' theophylline mill-plażma. Pazjenti li jkun qegħdin jingħataw doża għolja ta' theophylline jew li b'xi mod huma f'riskju akbar ta' tossiċità b'theophylline għandhom jiġu osservati għal sinjali ta' tossiċità b'theophylline waqt li jingħataw fluconazole. It-terapija għandha tinbidel jekk jiżviluppaw sinjali ta' tossiċità.

**Vinca alkaloids:** Għalkemm ma ġiex studjat, fluconazole jista' jżid il-livelli tal-vinca alkaloids (eż. vincristine u vinblastine) fil-plażma u jwassal għal newrotossiċità, li probabbilment hija dovuta għall-effett inibitorju fuq CYP3A4.

**Vitamina A:** Ibbażat fuq rapport ta' każ f'pazjent wieħed li kien qed jingħataw kura kkombinata ta' *all-trans-retinoid acid* (forma aċida tal-vitamina A) u fluconazole, żviluppaw effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS (sistema nervuża ċentrali) fil-forma ta' psewdotumur *cerebri*, li għeb wara li twaqqfet il-kura bi fluconazole. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża iżda għandha titfakkar l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS.

**Voriconazole:** (inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4): L-ghoti fl-istess waqt ta' voriconazole mill-halq (400 mg Q12h għal ġurnata, mbagħad 200 mg Q12h għal 2.5 ġranet) u fluconazole mill-halq (400 mg fl-ewwel ġurnata, mbagħad 200 mg Q24h għal 4 ġranet) lil 8 suġġetti maskili b'saħħithom irriżulta f'żieda f' $C_{max}$  u AUC<sub>t</sub> ta' voriconazole b'medja ta' 57% (90% CI: 20%, 107%) u 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivament. Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma ġietx stabbilita. Huwa rakkomandat li avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole għandhom jiġu ssorveljati jekk voriconazole jintuża wara fluconazole.

**Zidovudine:** Fluconazole iżid is- $C_{max}$  u l-AUC ta' zidovudine b'84% u b'74%, rispettivament, minhabba tnaqqis ta' madwar 45% fit-tneħħija orali ta' zidovudine. Il-*half-life* ta' zidovudine ittaqlet ukoll b'madwar 128% wara terapija kkombinata bi fluconazole. Pazjenti li jingħataw din il-kombinazzjoni għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' zidovudine. Jista' jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-doża ta' zidovudine.

**Azithromycin:** Studju *open-label*, b'mod fortuwitu, *crossover* fi tliet modi f'18-il suġġett b'saħħtu evalwa l-effett ta' doża orali waħda ta' 1200 mg ta' azithromycin fuq il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 800 mg ta' fluconazole kif ukoll l-effetti ta' fluconazole fuq il-farmakokinetika ta' azithromycin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn fluconazole u azithromycin.

**Kontraċettivi orali:** Saru żewġ studji farmakokinetiċi b'kontraċettivi orali kkombinat bl-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole. Ma kienx hemm effetti rilevanti fuq il-livell tal-ormoni fl-istudju b'50 mg ta' fluconazole, filwaqt li b'200 mg kuljum, l-AUCs ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel żiedu b'40% u 24%, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole f'dawn id-dożi m'għandux ikollu effett fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali kkombinat.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Informazzjoni minn diversi mijiet ta' nisa tqal ikkurati b'doži standard (<200 mg/kuljum) ta' fluconazole, mogħti bħala doża waħda jew ripetuta fl-ewwel erba' xhur, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu. Kien hemm rapporti ta' diversi anomalitajiet konġenitali (inkluż brakiċefalija, displasja tal-widnejn, fontanelle ta' quddiem kbira, tghawwiġ tal-wirk u sinostosi radjo-umerali) fi trabi li l-ommijiet tagħhom kienu kkurati għal mill-inqas tliet xhur jew aktar b'doži għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal coccidioidomycosis. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti m'hijiex ċara.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fluconazole f'dożi standard u f'kuri għal żmien qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Fluconazole f'dożi għoljin u/jew fi skedi twal ma għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'każijiet ta' infezzjonijiet li jkunu ta' theddida għall-ħajja.

#### Treddigh

Fluconazole jgħaddi fil-ħalib tas-sider sabiex jilhaq konċentrazzjonijiet iżgħar minn dawk fil-plażma. It-treddigh jista' jibqa' jsir wara użu wiehed ta' doża standard ta' 200 mg fluconazole jew inqas. It-treddigh m'huwiex rakkomandat wara użu ripetut jew wara dożi għoljin ta' fluconazole.

#### Fertilità

Fluconazole ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3)

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Diflucan fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' sturdament jew aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) waqt li jkunu qegħdin jiehdu Diflucan u għandhom jingħataw il-parir li ma jsuqux jew ma jhaddmux magni jekk ikollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti ( $>1/10$ ) kienu uġigh ta' ras, uġigh fl-addome, dijareja, nawsja, rimettar, żieda fl-*alanine aminotransferase*, żieda fl-*aspartate aminotransferase*, żieda fl-*alkaline phosphatase* tad-demmm u raxx.

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati u rrapportati waqt il-kura b'Diflucan fil-frekwenzi li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ); rari ħafna ( $<1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mill-informazzjoni).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi              | Komuni           | Mhux komuni                                                 | Rari                                                                    |
|------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika     |                  | Anemija                                                     | Agranuloċitożi, lewkopenja, tromboċitopenja, newtropenja                |
| Disturbi fis-sistema immuni                    |                  |                                                             | Anafilassi                                                              |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni       |                  | Nuqqas fl-aptit                                             | Iperkolesterolimja, ipertrigliceridemija, ipokalemija                   |
| Disturbi psikjatriċi                           |                  | Ngħas, insomnja                                             |                                                                         |
| Disturbi fis-sistema nervuża                   | Uġigh ta' ras    | Aċċessjonijiet, parestesija, sturdament, bidliet fit-togħma | Rogħda                                                                  |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika |                  | Vertigo                                                     |                                                                         |
| Disturbi fil-qalb                              |                  |                                                             | Torsade de pointes (ara sezzjoni 4.4), titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.4) |
| Disturbi gastro-                               | Uġigh fl-addome, | Stitikezza, dispepsja,                                      |                                                                         |

|                                                               |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>intestinali</b>                                            | rimettar, dijarea, nawsja                                                                                                                                                | gass fl-istonku, ħalq xott                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       | Żieda fl-alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda fl-aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda tal-alkaline phosphatase fid-demm (ara sezzjoni 4.4) | Kolestasi (ara sezzjoni 4.4), suffejra (ara sezzjoni 4.4), żieda fil-bilirubin (ara sezzjoni 4.4)          | Insuffiċjenza epatika (ara sezzjoni 4.4), nekrozi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4), epatite (ara sezzjoni 4.4), ħsara epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4)                                                                  |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     | Raxx (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                  | Fegġa ta' raxx minħabba l-medicina (ara sezzjoni 4.4), urtikarja (ara sezzjoni 4.4), ħakk, żieda fl-ġharaq | Nekrozi tossika tal-ġilda, (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu ta' Stevens-Johnson (ara sezzjoni 4.4), pustulozi ekżantematuża mifruxa akuta (ara sezzjoni 4.4), dermatite esfoljattiva, anġjoedema, edema fil-wieċ, alopecja |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |                                                                                                                                                                          | Mijalgja                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |                                                                                                                                                                          | Gheja, telqa, astenja, deni                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell u l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet fil-laboratorju rreġistrati waqt provi kliniċi pedjatriċi, li ma jinkludux l-indikazzjoni tal-kandidjażi ġenitali, huma simili għal dawk li jidhru fl-adulti.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'Diflucan u magħhom ġew irrapportati allucinazzjonijiet u mġiba paranojja.

F'każ ta' doża eċċessiva, tista' tkun meħtieġa kura sintomatika (b'miżuri ta' appoġġ u tbatil tal-istonku jekk ikun meħtieġ).

Fluconazole fil-parti l-kbira jitneħħa fl-awrina; dijurezi ta' volum sfurzata aktarx li żżid ir-rata ta' tneħħija. Sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat tnaqqas il-livelli fil-plazma b'madwar 50%.

### **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

#### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

##### Klassifikazzjoni ATC

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivattivi triazole, Kodiċi ATC: J02AC01.

##### Metodu ta' azzjoni

Fluconazole huwa sustanza antifungali triazole. Il-metodu ta' azzjoni ewlieni tiegħu huwa l-inibizzjoni taċ-ċitokromu fungali P-450 permezz ta' *14 alpha-lanosterol demethylation*, pass essenzjali fil-bijosinteżi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni ta' *14 alpha-methyl sterols* tikkorrispondi mat-telf

sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u tista' tkun responsabbli għall-attività antifungali ta' fluconazole. Fluconazole intwera li huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P-450 milli għal diversi sistemi mamiferi tal-enzimi taċ-ċitokromu P-450.

Fluconazole 50 mg kuljum mogħti għal 28 jum intwera li ma jaffettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plazma tat-testosterone fl-irġiel jew il-konċentrazzjoni ta' steroidi fin-nisa ta' età li jkollhom it-tfal. Fluconazole 200 mg sa 400 mg kuljum m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq livelli ta' steroidi endogeni jew fuq ir-reazzjoni stimulata mill-ACTH f'voluntiera rġiel b'saħħithom. Studji ta' interazzjoni b'antipyrine jindikaw li doża waħda jew doži multipli ta' fluconazole 50 mg ma jaffettwawx il-metabolizmu tiegħu.

#### Suxxettibbiltà in vitro

*In vitro*, fluconazole juri attività antifungali kontra l-ispeċijiet ta' *Candida* l-aktar komuni klinikament (inklużi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* turi medda wiesgħa ta' suxxettibbiltà filwaqt li *C. krusei* hija reżistenti għal fluconazole.

Fluconazole juri wkoll attività *in vitro* kontra *Cryptococcus neoformans* u *Cryptococcus. gattii* kif ukoll il-fungi endemiċi *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* u *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Ir-relazzjoni FK/FD

Fi studji fuq l-annimali, hemm korrelazzjoni bejn il-valuri MIC u l-effikaċja kontra mikozi sperimentali minhabba *Candida* spp. Fi studji kliniċi, hemm relazzjoni lineari ta' kważi 1:1 bejn l-AUC u d-doża ta' fluconazole. Hemm ukoll relazzjoni diretta għalkemm mhux perfetta bejn l-AUC jew doża u reazzjoni klinika ta' suċċess ta' kandidjozi orali u sa ċertu punt inqas ta' kandidemja għall-kura. Bl-istess mod, il-kura hija inqas probabbli għall-infezzjonijiet ikkawżati minn razez b'MIC oġħla ta' fluconazole.

#### Mekkaniżmu(i) ta' reżistenza

*Candida* spp żviluppaw għadd ta' mekkaniżmi ta' reżistenza għas-sustanzi antifungali azole. Razez fungali li żviluppaw xi wiehed jew aktar minn dawn il-mekkaniżmi ta' reżistenza huma magħrufin li juru konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (*minimum inhibitory concentrations* – MICs) għoljin għal fluconazole li jaffettwa b'mod avvers l-effikaċja *in vivo* u dik klinika.

Kien hemm rapporti ta' superinfezzjoni bi speċijiet ta' *Candida* minbarra *C. albicans*, li naturalment spiss ma jkunux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*). Każijiet bħal dawn ikunu jeħtieġu kura antifungali alternattiva.

#### Il-breakpoints (skont il-EUCAST)

Skont l-analiżi ta' informazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD), is-suxxettibbiltà *in vitro* u r-reazzjoni klinika EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) – Il-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-suxxettibbiltà antimikrobjali-Sottokumitat dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antifungali) stabbilixxa *breakpoints* għal fluconazole għall-ispeċijiet *Candida* (EUCAST Dokument razżjonali għal Fluconazole (2007)-verżjoni 2). Dawn ġew maqsuma fi *breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet; li ġew stabbiliti primarjament fuq il-baži ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi, u *breakpoints* relatati mal-ispeċijiet għal dawg l-ispeċijiet li huma assoċjati l-aktar mal-infezzjoni fil-bniedem. Dawn il-*breakpoints* jingħataw fit-tabella hawn taħt:

| <i>Antifungali</i> | <i>Breakpoints relatati mal-ispeċijiet (S≤/R&gt;)</i> |                         |                       |                             |                           | <i>Breakpoints mhux relatati mal-ispeċijiet<sup>A</sup></i><br><i>S≤/R&gt;</i> |
|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <i>Candida albicans</i>                               | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                                                |
| <i>Fluconazole</i> | 2/4                                                   | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                                            |

S = Suxxettibbli, R = Reżistenti

A. = *Breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi. Dawn jintużaw biss għal organizzmi li m'għandhomx *breakpoints* speċifiċi.

-- = L-ittestjar tas-suxxettibbiltà mhux rakkomandat minhabba li l-ispeċi hija mira fqira għall-kura b'din il-medicina.

IE = M'hemmx bizżejjed provi li l-ispeċi inkwistjoni hija mira tajba għall-kura b'din il-medicina.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole huma simili wara l-ghoti minn ġol-vini jew mill-ħalq.

### Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, fluconazole jiġi assorbit sew, u l-livelli fil-plażma (u l-bijodisponibbiltà sistemika) ikunu oghla minn 90% tal-livelli miksuba wara l-ghoti minn ġol-vini. L-assorbiment orali m'huwiex affettwat bit-teħid tal-ikel fl-istess waqt. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat sajjem isehhu bejn 0.5 u 1.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma proporzjonati għad-doża. Livelli ta' disġhin fil-mija fi stat fiss jintlaħqu sar-4-5 jum b'doži multipli ta' doża waħda kuljum. L-ghoti ta' doża inizjali għolja (fl-1 jum) ta' darbtejn id-doża normali ta' kuljum tippermetti li l-livelli fil-plażma jaslu għall-livelli ta' madwar 90% fi stat fiss sat-2 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni joqrob l-ilma totali tal-ġisem. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx (11-12%).

Fluconazole jikseb penetrazzjoni tajba fil-fluwidi tal-ġisem kollha studjati. Il-livelli ta' fluconazole fil-bżieq u l-isputum huma simili għall-livelli fil-plażma. F'pazjenti b'meningite fungali, il-livelli ta' fluconazole fis-CSF huma madwar 80% tal-livelli fil-plażma korrispondenti.

Konċentrazzjoni għolja ta' fluconazole fil-ġilda, oghla mill-konċentrazzjonijiet fis-serum, jinkisbu fl-istratum corneum, fl-epidermis-dermis u fl-għaraq tal-eccrine. Fluconazole jakkumula fl-istratum corneum. F'doża ta' 50 mg darba kuljum, il-konċentrazzjoni ta' fluconazole wara 12-il jum kienet ta' 73 µg/g u 7 ijiem wara l-waqfien tat-trattament il-konċentrazzjoni kienet għadha 5.8 µg/g. Fid-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 150 mg, il-konċentrazzjoni ta' fluconazole fl-istratum corneum fis-7 jum kienet ta' 23.4 µg/g u 7 ijiem wara t-tieni doża kienet għadha 7.1 µg/g.

Il-konċentrazzjoni ta' fluconazole fid-dwiefer wara 4 xhur minn dożaġġ ta' 150 mg darba f'ġimgħa kienet ta' 4.05 µg/g fi dwiefer b'saħħithom u 1.8 µg/g fi dwiefer morda; u, fluconazole kien għadu jista' jitkejjel f'kampjuni ta' dwiefer 6 xhur wara t-tmien tal-kura.

### Bijotrasformazzjoni

Fluconazole huwa metabolizzat biss sa ċertu punt. Minn doża radjuattiva, 11% biss jitneħħa f'għamla mibdula fl-awrina. Fluconazole huwa inibitur selettiv tal-isożimi CYP2C9 u CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isożima CYP2C19.

### Tneħħija

Il-half-life ta' tneħħija mill-plażma għal fluconazole hija ta' madwar 30 siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija renali, b'madwar 80% tad-doża mogħtija tidher fl-awrina bħala medicina mhux mibdula. It-tneħħija ta' fluconazole hija proporzjonali mat-tneħħija tal-kreatinina. M'hemmx evidenza ta' metaboliti jiċċirkolaw.

Il-*half-life* twil ta' tnehhija mill-plażma jipprovi l-bażi għall-kura b'doża waħda għall-kandidjażi vaginali, dożar ta' darba kuljum u ta' darba fil-gimgha għal indikazzjonijiet oħrajn.

#### Farmakokinetika fl-indeboliment renali

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, ( $GFR < 20$  ml/min) il-*half-life* żdiedet minn 30 sa 98 siegħa. Għalhekk, jehtieg tnaqqis tad-doża. Fluconazole jitneħħa bl-omodjalizi u sa ċertu punt inqas permezz ta' dijalizi peritoneali. Wara sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat, madwar 50% ta' fluconazole jitneħħa mid-demm.

#### Farmakokinetika fit-tfal

Informazzjoni farmakokinetika giet evalwata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża waħda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-informazzjoni minn studju minnhom ma setgħetx tiġi interpretata minhabba bidliet fis-sekwenza tal-formulazzjoni matul l-istudju. Informazzjoni oħra kienet disponibbli minn studju ta' użu b'kompassjoni.

Wara l-ghoti ta' 2-8 mg/kg fluconazole lil tfal ta' bejn id-9 xhur u l-15-il sena, instab AUC ta' madwar  $38 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  għal kull 1 mg/kg unitajiet ta' doża. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma kienet tvarja bejn il-15 u t-18-il siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni kien ta' madwar 880 ml/kg wara doži multipli. *Half-life* oghla ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma ta' madwar 24 siegħa instabet wara doża waħda. Dan huwa simili għall-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma wara ghotja waħda ta' 3 mg/kg i.v. lil tfal ta' bejn 11-il jum -11-il xahar. Il-volum ta' distribuzzjoni f'dan il-grupp ta' età kien ta' madwar 950 ml/kg.

L-esperjenza bi fluconazole fit-trabi hija limitata għal studji farmakokinetiċi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-età medja fl-ewwel doża kienet ta' 24 siegħa (medda ta' 9-36 siegħa) u l-piż medju fit-twelid kien ta' 0.9 kg (medda ta' 0.75-1.10 kg) għal 12-il tarbija li twieldu qabel iż-żmien ta' ġestazzjoni medja ta' madwar 28 gimgha. Seba' pazjenti lestew il-protokoll; ingħataw massimu ta' ħames infużjonijiet minn ġol-vini ta' 6 mg/kg ta' fluconazole kull 72 siegħa. Il-*half-life* medja (sigħat) kienet 74 (medda ta' 44-185) fl-1 jum li naqset, mal-hin għal medja ta' 53 (medda ta' 30-131) fis-7 jum u 47 (medda ta' 27-68) fit-13-il jum. Iż-żona taħt il-kurva (mikrogramm.h/ml) kienet 271 (medda ta' 173-385) fl-1 jum u żdiedet b'medja ta' 490 (medda ta' 292-734) fis-7 jum u naqset b'medja ta' 360 (medda ta' 167-566) fit-13-il jum. Il-volum ta' distribuzzjoni (ml/kg) kien ta' 1183 (medda ta' 1070-1470) fl-1 jum u żdiedet, mal-hin, għal medja ta' 1184 (medda ta' 510-2130) fis-7 jum u 1328 (medda ta' 1040-1680) fit-13-il jum.

#### Farmakokinetika fl-anzjani

Sar studju farmakokinetiku fi 22 suġġett, ta' 65 sena jew aktar li ngħataw doża orali waħda ta' 50 mg ta' fluconazole. Għaxra minn dawn il-pazjenti kienu qegħdin jingħataw dijuretiċi fl-istess waqt. Is- $C_{\text{max}}$  kien  $1.54 \mu\text{g}/\text{ml}$  u seħħ 1.3 sigħat wara d-doża. L-AUC medju kien ta'  $76.4 \pm 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , u l-*half-life* terminali medju kien ta' 46.2 sigħat. Dawn il-valuri ta' parametri farmakokinetiċi huma oghla mill-valuri analogi rrapportati għal voluntiera rġiel żgħażaġħ normali. L-ghoti fl-istess waqt ta' dijuretiċi ma bidilx b'mod sinifikanti l-AUC jew is- $C_{\text{max}}$ . Barra minn hekk, it-tnehhija tal-kreatinina (74 ml/min), il-perċentwal ta' mediċina rkuprat mhux mibdul fl-awrina (0-24 siegħa, 22%) u l-istimi ta' tnehhija renali ta' fluconazole (0.124 ml/min/kg) għall-anzjani kienu ġeneralment aktar baxxi minn daww ta' voluntiera aktar żgħar. Għalhekk, il-bidla tad-dispożizzjoni ta' fluconazole fl-anzjani tidher li hija relatata ma' funzjoni renali mnaqqsa karatteristika ta' dan il-grupp.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

L-effetti fi studji mhux kliniċi ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni tal-bniedem, fatt li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

#### Karċinogeneżi

Fluconazole ma wera l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fil-ġrieden u l-firien ikkurati mill-ħalq għal 24 xahar f'doži ta' 2.5, 5, jew 10 mg/kg/jum (madwar 2-7 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem). Il-firien irġiel ikkurati b'5 u 10 mg/kg/jum kellhom aktar inċidenza ta' adenomi epatoċellulari.

### Tossicità riproduttiva

Fluconazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa kkurati mill-halq b'dożi ta' 5, 10, jew 20 mg/kg jew b'dożi parenterali ta' 5, 25, jew 75 mg/kg.

Ma kienx hemm effetti fuq il-fetu f' 5 jew 10 mg/kg; ġew osservati varjanti anatomiċi fil-fetu (kustilji supernumerarji, dilazzjoni tal-pelvi renali) u dewmien fl-ossifikazzjoni f' 25 u 50 mg/kg u dożi oġhla.

F'dożi li jvarjaw minn 80 mg/kg sa 320 mg/kg żdiedet il-mewt tal-embriju fil-firien u l-anormalitajiet fil-fetu kienu jinkludu kustilji mmewġa, palat mixquq, u ossifikazzjoni anormali tal-kranju u tal-wieċ.

Il-bidu tal-hlas ittardja xi ftit b' 20 mg/kg mill-halq u ġew osservati distoċja u titwil tal-hlas f' xi ftit nisa b' 20 mg/kg u 40 mg/kg minn ġol-vini. Id-disturbi fil-hlas kienu riflessi b'żieda żġhira fl-ghadd ta' frieh li twieldu mejta u tnaqqis fis-sopravvivenza tal-frieh f'dawn il-livelli ta' dożi. Dawn l-effetti fuq il-hlas huma konsistenti mal-karatteristika ta' tnaqqis tal-estrogeni speċifika għall-ispeċi prodott permezz ta' dożi għoljin ta' fluconazole. Bidla fl-ormoni bħal din ma ġietx osservata f'nisa kkurati bi fluconazole (ara sezzjoni 5.1).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Kontenut tal-kapsula:

Lactose monohydrate

Lamtu tal-qamhirrum

Colloidal silica anhydrous

Magnesium stearate

Sodium laurilsulfate

#### Kompożizzjoni tal-qoxra tal-kapsula:

Gelatina

Titanium dioxide (E171)

Patent blue V (E131)

#### Linka tal-istampar:

Shellac (glejż), iron oxide iswed, alkohol N-Butyl, alkohol deidratat, ilma ppurifikat, propylene glycol, methylated spirit industrijali, isopropyl alcohol, soluzzjoni qawwija ta' ammonja, potassium hydroxide

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen f'temperatura taħt 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kapsuli ta' 150 mg: pakketti ta' folji tal-PVC trasparenti jew pakketti ta' folji tal-PVC/PVDC bojod opaki b'kisja fuq wara ta' fojl tal-aluminju.

Kull pakkett fih kapsula wahda iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott *tinsab fuq is-sit elettroniku ta'* {isem tal-SM/Agenzija}

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 200 mg kapsuli iebsin  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 50 mg.  
Sustanzi mhux attivi: kull kapsula iebsa fiha wkoll 49.70 mg ta' lactose monohydrate

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 100 mg  
Sustanzi mhux attivi: kull kapsula iebsa fiha wkoll 99.41 mg ta' lactose monohydrate

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 150 mg  
Sustanzi mhux attivi: kull kapsula iebsa fiha wkoll 149.12 mg ta' lactose monohydrate

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 200 mg  
Sustanzi mhux attivi: kull kapsula iebsa fiha wkoll 198.82 mg ta' lactose monohydrate

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Il-kapsula iebsa tal-ġelatina ta' 50 mg għandha kulur abjad u l-parti ta' fuq blu turkważ bi "Pfizer" u l-kodiċi "FLU-50" stampati fuqha b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa nru. 4.

Il-kapsula iebsa tal-ġelatina ta' 100 mg għandha kulur abjad u l-parti ta' fuq blu bi "Pfizer" u l-kodiċi "FLU-100" stampati fuqha b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa nru. 2.

Il-kapsula iebsa tal-ġelatina ta' 150 mg għandha kulur blu turkważ u l-parti ta' fuq blu turkważ bi "Pfizer" u l-kodiċi "FLU-150" stampati fuqha b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa nru. 1.

Il-kapsula iebsa tal-ġelatina ta' 200 mg għandha kulur abjad u l-parti ta' fuq vjola bi "Pfizer" u l-kodiċi "FLU-200" stampati fuqha b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa nru. 0.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Diflucan huwa indikat għall-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara sezzjoni 5.1).

Diflucan huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta':

- Meningite kriptokokkali (ara sezzjoni 4.4).
- Coccidioidomycosis (ara sezzjoni 4.4).
- Kandidjaži invażiva.

- Kandidjaži mukożali inkluz kandidjaži orofaringeali, esofaġeali, kandidurja u kandidjaži mukokutanja kronika.
- Kandidjaži atrofiga orali kronika (ħalq misluħ fid-dentatura) jekk l-iġjene tas-snien jew kura topika ma jkunux biżżejjed.
- Kandidjaži vaġinali, akuta jew rikorrenti; meta kura topika ma tkunx xierqa.
- *Candida balanitis* meta kura topika ma tkunx xierqa.
- Dermatomikożi inkluz *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, u infezzjonijiet b'*candida* dermali meta kura sistemika hija indikata.
- *Tinea unguinum (onychomycosis)* meta sustanzi oħra ma jistawx jiġu wżati.

Diflucan huwa indikat fl-adulti għal profilassi ta':

- Rikadenza ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza.
- Rikadenza ta' kandidjaži orofaringeali jew esofaġeali f'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom riskju kbir li jesperjenzaw rikadenza.
- Tnaqqis fl-inċidenza ta' kandidjaži vaġinali rikorrenti (4 episodji jew aktar f'sena).
- Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtropsenja fit-tul (bħal pazjenti b'kundizzjonijiet ematoloġiċi malinni li qed jirċievu l-kimoterapija jew pazjenti li qed jirċievu Trapijant taċ-Ċelluli Staminali Ematopojetici (ara sezzjoni 5.1)

Diflucan huwa indikat fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, tfal li jkunu għandhom kif telqu jimxu, tfal u adoloxxenti li għandhom minn 0 sa 17-il sena:

Diflucan jintuża għall-kura ta' kandidjaži mukożali (orofaringeali, esofaġeali), kandidjaži invażiva, meningite kriptokokkali u l-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti immunokompromessi. Diflucan jista' jintuża bħala terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura tista' tinbeda qabel ma jkunu magħrufin ir-riżultati tal-ikkultura u studji oħrajn tal-laboratorju; madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jkunu disponibbli, il-kura ta' kontra l-infezzjoni għandha tiġi aġġustata bix-xieraq.

Il-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' antifungali għandha tiġi kkunsidrata.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

### Pożoloġija

Id-doża għandha tkun ibbażata fuq in-natura u s-severità tal-infezzjoni fungali. Il-kura ta' infezzjonijiet li jeħtieġu dozi multipli għandha titkompla sakemm il-parametri kliniċi jew it-testijiet tal-laboratorju jindikaw li l-infezzjoni fungali attiva tkun għebet. Perjodu ta' kura inadegwat jista' jwassal għar-rikorrenza tal-infezzjoni attiva.

## Adulti

| Indikazzjonijiet           |                                                                                                                         | Pożoloġija                                                                                 | Tul tal-Kura                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cryptococcosis</b>      | - Kura ta' meningite kriptokokkali.                                                                                     | Doża inizjali gholja: 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 200 mg sa 400 mg kuljum | Normalment huwa għallinqas 6 sa 8 ġimgħat.<br>F'infezzjonijiet ta' theddid għall-ħajja, id-doża ta' kuljum tista' tizdied sa 800 mg                                                                          |
|                            | - Kura ta' manteniment sabiex jimpedixxi rikaduta ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza. | 200 mg kuljum                                                                              | Indefinit b'doża ta' kuljum ta' 200 mg                                                                                                                                                                       |
| <b>Coccidioidomycosis</b>  |                                                                                                                         | 200 mg sa 400 mg                                                                           | 11-il xahar sa 24 xahar jew iktar jiddependi fuq il-pazjent. 800 mg kuljum tista' tiġi kkunsidrata għal xi infezzjonijiet u b'mod speċjali għal mard meningeali                                              |
| <b>Kandidjażi invażiva</b> |                                                                                                                         | Doża inizjali gholja: 800 mg kuljum fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 400 mg kuljum    | B'mod ġenerali, it-tul tal-kura rakkomandat għal kandidemija huwa ta' ġimagħtejn wara l-ewwel riżultat ta' kultura tad-demm negattiva u wara l-ghajbien tas-sinjali u sintomi attribwibbli għal kandidemija. |

|                                                                                                                             |                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kura ta' kandidjaži mukożali</b>                                                                                         | - Kandidjaži orofaringeali                                                                | Doża inizjali għolja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum                      | 7 sa 21 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju  |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali                                                                   | Doża inizjali għolja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum                      | 14 sa 30 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju |
|                                                                                                                             | - Kandidurja                                                                              | 200 mg sa 400 mg kuljum                                                                                                   | 7 sa 21 jum. Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju.                                                             |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži atrofika kronika                                                             | 50 mg kuljum                                                                                                              | 14-il jum                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži mukokutanja kronika                                                          | 50 mg sa 100 mg kuljum                                                                                                    | Sa 28 jum. Perjodi itwal jiddependi jew fuq is-severità tal-infezzjoni jew fuq kompromizzazzjoni immuni u infezzjoni bażi                                     |
| <b>Prevenzjoni ta' rikaduta ta' kandidjaži mukożali f'pazjenti infettati bl-HIV b'riskju għoli li jesperjenzaw rikaduta</b> | - Kandidjaži orofaringeali                                                                | , 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                                                 | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                           |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali                                                                   | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                                                   | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                           |
| <b>Kandidjaži ġenitali</b>                                                                                                  | - Kandidjaži vaġinali akuta<br>- Candidal balanitis                                       | 150 mg                                                                                                                    | Doża waħda                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                             | - Kura ta' profilassi ta' kandidjaži vaġinali rikorrenti (4 episodji jew aktar kull sena) | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 dożi (jum 1, 4 u 7) segwita minn doża ta' manteniment ta' 150 mg darba fil-ġimgħa | Doża ta' manteniment: 6 xhur.                                                                                                                                 |

|                                                                                                     |                                                                                                              |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dermatomikoži</b>                                                                                | - <i>tinea pedis</i> ,<br>- <i>tinea corporis</i> ,<br>- <i>tinea cruris</i> ,<br>- infezzjonijiet b'candida | 150 mg darba fil-<br>gimgha jew 50 mg<br>darba kuljum | 2 sa 4 gimghat, għal<br><i>tinea pedis</i> jista' jkun<br>hemm bżonn ta' kura li<br>ddum sa 6 gimghat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                     | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                    | 300 mg sa 400 mg<br>darba fil-gimgha                  | 1 sa 3 gimghat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                     |                                                                                                              | 50 mg darba<br>kuljum                                 | 2 sa 4 gimghat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                     | - <i>tinea unguium</i><br>( <i>onychomycosis</i> )                                                           | 150 mg darba fil-<br>gimgha                           | Il-kura għandha<br>titkompla sakemm id-<br>difer infettat jinbidel<br>(difer mhux infettat<br>jikber 'l gewwa). Sabiex<br>id-dwiefer tas-swaba'<br>tal-idejn u tas-saqajn<br>jikbru mill-gdid<br>normalment ikun hemm<br>bżonn ta' 3 sa 6 xhur u 6<br>sa 12-il xahar<br>rispettivament.<br>Madankollu, ir-rati tat-<br>tkabbir jistgħu jvarjaw<br>ħafna f'individwi u<br>skont l-età. Wara kura<br>b'suċċess ta'<br>infezzjonijiet kroniċi fit-<br>tul, kultant id-dwiefer<br>jibqgħu sfigurati. |
| <b>Profilassi ta'<br/>infezzjonijiet<br/>kandidali<br/>f'pazjenti<br/>b'newtropenja<br/>fit-tul</b> |                                                                                                              | 200 mg sa 400 mg                                      | Il-kura għandha tinbeda<br>bosta jiem qabel il-fegġa<br>mistennija ta'<br>newtropenja u għandha<br>tkompli għal 7 ijiem<br>wara l-irkupru minn<br>newtropenja wara li l-<br>għadd ta' newtrofili<br>jiżdied aktar minn 1000<br>ċellola kull mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                                                    |

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat fuq bażi tal-funzjoni tal-kliwi (ara “*Indeboliment Renali*”).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti f'terapija ta' doża waħda. F'pazjenti (inkluż popolazzjoni pedjatrika) b'funzjoni tal-kliwi indebolita li jkunu sejrini jirċievu aktar minn doża waħda ta' fluconazole, għandha tingħata doża tal-bidu ta' 50 mg sa 400 mg, fuq il-bażi tad-doża rakkomandata ta' kuljum għall-indikazzjoni. Wara din doża inizjali għolja, id-doża ta' kuljum (skont l-indikazzjoni) għandha tkun ibbazata fuq it-tabella li ġejja:

| <b>Tneħħija tal-kreatinina (ml/min)</b> | <b>Perċentwal tad-doża rakkomandata</b> |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| >50                                     | 100%                                    |
| ≤50 (ebda dijalizi)                     | 50%                                     |
| Dijalizi regolari                       | 100% wara kull dijalizi                 |

Pazjenti li qed issirilhom dijaliżi regolari għandhom jirċievu 100% tad-doża rakkomandata wara kull dijaliżi; fil-ġranet meta ma ssirilhomx id-dijaliżi, il-pazjenti għandhom jirċievu doża mnaqqsa skont it-tnehhija tal-kreatinina tagħhom.

#### *Indeboliment epatiku*

Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku, għalhekk fluconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, ma għandhiex tinqabeż doża massima ta' 400 mg kuljum.

Bhal f'infezzjonijiet simili fl-adulti, it-tul tal-kura huwa bbażat fuq ir-rispons kliniku u mijokoloġiku. Diflucan jingħata bħala doża waħda kuljum.

Għal pazjenti pedjatriki b'funzjoni renali indebolita, ara dożaġġ f'"Indeboliment renali". Il-farmakokinetiċi ta' fluconazole għadhom ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika b'insuffiċjenza renali (għal "Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom" li ta' spiss juru li l-kliewi primarjament ma żviluppawx biżżejjed, jekk jogħġbok ara hawn taht).

*Trabi tat-twelid, tfal li telqu jinxu u tfal (minn 28 jum sa 11-il sena):*

| <b>Indikazzjoni</b>                                                                                                                      | <b>Požoloġija</b>                                          | <b>Rakkomandazzjonijiet</b>                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandidjażi mukożali                                                                                                                    | Doża inizjali: 6 mg/kg<br>Doża sussegwenti: 3 mg/kg kuljum | Fl-ewwel jum tista' tintuża doża tal-bidu sabiex jintlahqu livelli ta' stat fiss aktar malajr |
| - Kandidjażi invażiva<br>- Meningite kriptokokkali                                                                                       | Doża: 6 sa 12 mg/kg kuljum                                 | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza. | Doża: 6mg/kg kuljum                                        | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Profilassi ta' <i>Candida</i> f'pazjenti immunokompromessi                                                                             | Doża: 3 sa 12 mg/kg kuljum                                 | Jiddependi fuq il-firxa u kemm iddum in-newtopenja indotta (ara Požoloġija għall-adulti)      |

*Adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena):*

Jiddependi fuq il-piż u l-iżvilupp fil-pubertà, it-tabib ikun jehtieg jivvaluta liema požoloġija (adulti jew tfal) tkun l-aktar xierqa. Tagħrif kliniku jindika li t-tfal inehhu aktar fluconazole milli ġie osservat fl-adulti. Doża ta' 100, 200 u 400 mg fl-adulti tikkorrispondi għal doża ta' 3, 6 u 12 mg/kg fi tfal sabiex tinkiseb espożizzjoni sistemika komparabbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu f'kandidjażi ġenitali fil-popolazzjoni pedjatrika għadha mhix stabbilita. Informazzjoni kurrenti dwar is-sigurtà disponibbli għal indikazzjonijiet ohra fit-tfal hija deskritta f'sezzjoni 4.8. Jekk il-kura għal kandidjażi ġenitali għall-adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena) tkun assolutament neċessarja, il-požoloġija għandha tkun l-istess bhal tal-adulti.

*Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 27 jum):*

It-tfal tat-twelid inehhu fluconazole bil-mod. Ftit hemm tagħrif farmakokinetiku biex jappoġġa din il-požoloġija fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (ara sezzjoni 5.2).

| <b>Grupp ta' età</b> | <b>Požoloġija</b>         | <b>Rakkomandazzjonijiet</b>       |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Trabi tat-twelid li  | Għandha tingħata l-istess | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 72 |

|                                                                      |                                                                                                                               |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| twieldu fi<br>żmienhom (0 sa 14<br>jum)                              | doża mg/kg bħal dik tat-trabi,<br>tfal li jkunu għadhom kif telqu<br>jimxu u tfal kull 72 siegħa                              | siegħa ma għandhiex tinqabeż                                      |
| Trabi tat-twelid li<br>twieldu fi<br>żmienhom (minn<br>15 sa 27 jum) | Għandha tingħata l-istess<br>doża mg/kg bħal dik tat-trabi,<br>tfal li jkunu għadhom kif telqu<br>jimxu u tfal kull 48 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 48<br>siegħa ma għandhiex tinqabeż |

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Diflucan jista' jingħata mill-ħalq jew permezz ta' infużjoni fil-vini, bil-metodu jiddependi fuq l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun hemm tibdil minn infużjoni fil-vini għall-metodu orali, jew *vice versa*, m'hemmx hteġa li tinbidel id-doża ta' kuljum.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ u indipendenti mit-tehid tal-ikel.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal sustanzi azole relatati, jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

L-għoti fl-istess waqt ta' terfenadine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw Diflucan f'doži multipli ta' 400 mg kuljum jew aktar skont ir-riżultati ta' studju dwar l-interazzjoni ta' doži multipli. L-għoti flimkien ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 bħal cisapride, astemizole, pimozone, quinidine u erythromycin huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw fluconazole (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Tinea capitis*

Kien hemm studji ta' fluconazole għat-trattament ta' *tinea capitis* fit-tfal. Dawn wrew li mhuwiex aktar superjuri għal griseofulvin u ir-rata ta' suċċess fuq kollox kienet anqas minn 20%. Għalhekk, Diflucan m'għandux jintuża għal *tinea capitis*.

#### *Cryptococcosis*

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' *cryptococcosis* f'siti oħra (e.ż. *cryptococcosis* fil-pulmun u fil-ġilda) hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet dwar id-doża.

#### Mikozi endemika profonda

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' forom oħra ta' mikozi endemika bħal *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* u *histoplasmosis* hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża.

#### Is-sistema renali

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Is-sistema epatobiljari

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Diflucan ġie assoċjat ma' każijiet rari ta' tossiċità epatika serja inkluż mewt, l-aktar f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi eżistenti serji. F'każ ta' epatossiċità assoċjata ma' fluconazole, ma' għet osservata l-ebda relazzjoni ċara mad-doża totali ta' kuljum, it-tul tat-trattament, is-sess jew l-età tal-pazjent. L-epatossiċità minhabba fluconazole normalment kienet riversibbli meta twaqqfet il-kura.

Pazjenti li jkollhom riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura bi fluconazole għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja.

Il-pazjent għandu jkun avżat dwar sintomi li jindikaw effetti serji fuq il-fwied (l-importanti huma astenja, anoressija, dardir persistenti, rimettar u suffeġra). Il-kura bi fluconazole għandu titwaqqaf minnufih u l-pazjenti għandhom jikkonsultaw it-tabib.

#### Is-sistema kardjovaskulari

Xi azoles, inkluż fluconazole, ġew assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QT fuq l-elettrokardjogramma. Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm każijiet rari ta' titwil tal-QT u *torsades de pointes* f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Diflucan. Dawn ir-rapporti kienu jinkludu pazjenti morda serjament b'diversi fatturi ta' riskju li jfixxlu, bħal mard tal-qalb strutturali, anormalitajiet fl-elettroliti u kura konkormittanti li setgħu kienu kontributorji.

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi. L-amministrazzjoni flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 hija kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Halofantrine

Halofantrine intwera li jtawwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rrakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Għaldaqstant, l-użu konkormittanti ta' fluconazole u halofantrine m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Il-pazjenti rarament żviluppaw reazzjonijiet esfoljattivi fil-ġilda, bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrozi epidermali tossika, waqt it-trattament bi fluconazole. Il-pazjenti li jkollhom l-AIDS huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw reazzjonijiet severi fil-ġilda għal bosta prodotti mediċinali. Jekk jiżviluppa xi raxx, li jista' jigi assoċjat ma fluconazole, f'pazjent ikkurat għal infezzjoni fungali superficjali, għandha titwaqqaf il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk pazjent b'infezzjonijiet fungali invażivi/sistemiċi jiżviluppaw xi raxx, dawn għandhom ikunu sorveljati mill-qrib u fluconazole għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw leżjonijiet bl-*infafet* jew *eritema* multiformi.

#### Sensittività eċċessiva

F'każijiet rari, giet irrapportata anafilassi (ara sezzjoni 4.3).

#### Ċitokromu P450

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur ta' CYP2C19. Pazjenti kkurati b'Diflucan li jkunu kkurati fl-istess waqt b'mediċini ta' medda terapewtika żgħira metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu ssorveljati (ara sezzjoni 4.5).

#### Terfenadine

L-ġhoti ta' fluconazole f'dozi inqas minn 400 mg kuljum flimkien ma' terfenadine għandu jkun sorveljat sew (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Sustanzi mhux attivi

Il-kapsuli fihom lactose monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew in-nuqqas ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

L-użu konkormittanti ta' dawn il-mediċini li ġejjin huwa kontra-indikat:

Cisapride: Kien hemm rapporti ta' avvenimenti kardijaċi inkluż *torsades de pointes* f'pazjenti li ngħataw fluconazole u cisapride flimkien. Studju kkontrollat sab li fluconazole 200 mg darba kuljum flimkien ma' cisapride 20 mg erba' darbiet kuljum irriżulta f'żieda konsiderevoli fil-livelli ta' cisapride fil-

plażma u titwil tal-intervall tal-QTc. It-trattament konkomittanti bi fluconazole u cisapride huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Terfenadine: Minhabba l-okkorrenza ta' dizritmiji kardijaċi serji kkawżati mit-titwil tal-intervall tal-QTc f'pazjenti li kienu qeghdin jinghataw antifungali azole flimkien ma' terfenadine, saru studji dwar l-effetti ta' interazzjoni. Studju wiehed b'doża ta' 200 mg ta' fluconazole kuljum ma wriex titwil fl-intervall tal-QTc. Studju ieħor b'doża ta' 400 mg u 800 mg ta' fluconazole kuljum wera li fluconazole meħud f'doži ta' 400 mg kuljum jew aktar iżid b'mod konsiderevoli l-livelli ta' terfenadine fil-plażma meta jittiehed fl-istess waqt. L-użu kkombinat ta' fluconazole f'doži ta' 400 mg jew aktar ma' terfenadine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole f'doži iżgħar minn 400 mg kuljum ma' terfenadine għandu jkun sorveljat b'attenzjoni.

Astemizole: L-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' astemizole jista' jnaqqas it-tnehhija ta' astemizole. Iż-zieda li tirriżulta fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole tista' twassal għat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u astemizole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pimozide: Ghalkemm ma giex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' pimozide jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' pimozide. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pimozide tista' twassal għal titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u pimozide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Quinidine: Ghalkemm ma giex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' quinidine jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' quinidine. L-użu ta' quinidine gie assoċjat mat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u quinidine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Erythromycin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u erythromycin għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-gharrieda minhabba l-qalb. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u erythromycin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li gejjin ma jistax ikun rakkomandat:

Halofantrine: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' halofantrine fil-plażma minhabba effett inibitorju fuq CYP3A4. L-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-gharrieda minhabba l-qalb. Din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).

L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li gejjin iwassal għal prekawzjonijiet u aġġustamenti tad-doża:

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq fluconazole

Rifampicin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u rifampicin irriżulta fi tnaqqis ta' 25% fl-AUC u f'*half-life* 20% iqsar ta' fluconazole. F'pazjenti li jkunu qeghdin jinghataw rifampicin fl-istess waqt, għandha tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' fluconazole.

Studji ta' interazzjoni urew li meta fluconazole orali jinghata mal-ikel, ma' cimetidine, ma' antaċidi jew wara irradjazzjoni shiha tal-gisem għat-trapjant tal-mudullun, ma jsehh l-ebda indeboliment klinikament sinifikanti tal-assorbiment ta' fluconazole.

L-effett ta' fluconazole fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' ċitokromu P450 (CYP) isoenzima 2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19. Minbarra l-interazzjonijiet osservati/dokumentati msemmija hawn taht, hemm riskju ta' zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta'

komposti ohrajn metabolizzati permezz ta' CYP2C9 u CYP3A4 mogħtija flimkien ma' fluconazole. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni meta jintużaw dawn il-kombinazzjonijiet u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati sew. L-effett ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' fluconazole ikompli għal 4-5 ijiem wara li titwaqqaf il-kura bi fluconazole minhabba l-*half-life* twila ta' fluconazole (ara sezzjoni 4.3).

**Alfentanil:** Waqt użu konkormittanti ma' fluconazole (400 mg) u alfentanil mogħti ġol-vina (20 µg/kg) f'voluntiera b'saħħithom, l-AUC<sub>10</sub> ta' alfentanil żdied bid-doppju, probabilmint minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' alfentanil.

**Amitriptyline, nortriptyline:** Fluconazole iżid l-effett ta' amitriptyline u ta' nortriptyline. 5-nortriptyline u/jew S-amitriptyline jistgħu jitkejlu fil-bidu tat-terapija kkombinata u wara ġimgha. Id-doża ta' amitriptyline/nortriptyline għandha tiġi aġġustata, jekk ikun meħtieġ.

**Amphotericin B:** L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u amphotericin B fi grieden normali u immunosoppressi infettati ta' dawn ir-riżultati: effett żgħir antifungali addittiv fl-infezzjoni sistemika b'*C. albicans*, l-ebda interazzjoni fl-infezzjoni intrakranjali b'*Cryptococcus neoformans*, u antagoniżmu taż-żewġ mediċini fl-infezzjoni sistemika b'*A. fumigatus*. Is-sinifikat kliniku tar-riżultati miksuba f'dawn l-istudji m'huwiex magħruf.

**Antikoagulanti:** Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, bħal fil-każ ta' antifungali azole ohrajn, ġew irrapporati avvenimenti ta' fsada (tbengil, epistassi, fsada gastrointestinali, ematurja u meleni), flimkien ma' żidiet fil-hin tal-protrombina f'pazjenti li nġataw fluconazole flimkien ma' warfarin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole u warfarin il-hin ta' protrombina kien imtawwal sa darbtejn aktar, probabilmint minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' warfarin permezz ta' CYP2C9. F'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw antikoagulanti tat-tip coumarin flimkien ma' fluconazole, il-hin tal-protrombina għandu jiġi ssorveljat b'attenzjoni. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' warfarin.

**Benzodiazepines (ta' azzjoni qasira), i.e. midazolam, triazolam:** Wara l-ghoti orali ta' midazolam, fluconazole ikkawża żidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' midazolam u effetti psikomotorji. Meta fluconazole 200 mg ingħata flimkien ma' midazolam 7.5 mg b'mod orali, kien hemm żieda ta' 3.7 u 2.2 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' midazolam rispettivament. Meta fluconazole 200 mg kuljum ingħata fl-istess waqt ma' triazolam 0.25 mg b'mod orali, kien hemm żieda ta' 4.4 u 2.3 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' triazolam rispettivament. Effetti ta' triazolam aktar b'saħħithom u aktar fit-tul kienu osservati waqt trattament flimkien ma' fluconazole. Jekk tkun meħtieġa l-kura konkormittanti b'benzodiazepine f'pazjenti li jkunu qegħdin jiġu kkurati b'fluconazole, għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' benzodiazepine, u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bix-xieraq.

**Carbamazepine:** Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu ta' carbamazepine u giet osservata żieda fil-carbamazepine fis-serum ta' 30%. Hemm riskju ta' żvilupp ta' tossiċità minhabba carbamazepine. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' carbamazepine skont il-kejl/l-effett tal-konċentrazzjonijiet.

**Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju:** Ċerti antagonisti tal-kanali tal-kalċju (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil u felodipine) huma metabolizzati b'CYP3A4. Fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika tal-antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi.

**Celecoxib:** Waqt il-kura konkormittanti bi fluconazole (200 mg kuljum) u celecoxib (200 mg), is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' celecoxib żdiedu bi 68% u 134%, rispettivament. Tista' tkun meħtieġa nofs id-doża ta' celecoxib meta kkombinat ma' fluconazole.

**Cyclophosphamide:** Kura kkombinata b'cyclophosphamide u fluconazole tirriżulta f'żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum. Il-kombinazzjoni tista' tintuża fil-waqt li jiġi kkunsidrat aktar ir-riskju ta' żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum.

**Fentanyl:** Ġie rrapportat każ wiehed fatali ta' intossikazzjoni ta' fentanyl possibilmint minhabba interazzjoni bejn fentanyl u fluconazole. Barra minn hekk, f'voluntiera b'saħħithom intwera li

fluconazole ittardja b'mod sinifikanti t-tnehhija ta' fentanyl. Koncentrazzjoni gholja ta' fentanyl tista' twassal ghal depressjoni respiratorja. Il-pazjenti ghandhom ikunu sorveljati mill-qrib ghal potenzjal ta' riskju ta' depressjoni respiratorja. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doġa ta' fentanyl.

Inibituri reductase HMG CoA: Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolizi jiżdied meta fluconazole jinghata flimkien ma' inibituri reductase HMG-CoA metabolizzati permezz ta' CYP3A4, bhal atorvastatin u simvastatin, jew permezz ta' CYP2C9, bhal fluvastatin. Jekk tkun mehtieġa kura konkormittanti, il-pazjent għandu jkun osservat għal sintomi ta' mijopatija u rabdomijolizi u l-kinase tal-kreatinina għandu jiġi sorveljat. L-inibituri reductase HMG-CoA għandhom jitwaqqfu jekk tkun osservata żieda notevoli fil-kinase tal-kreatinina jew jekk tiġi dijanjostikata jew issuspettata xi mijopatija/rabdomijolizi.

Immunosuppressuri (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole iżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni u l-AUC ta' ciclosporin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole 200 mg kuljum u ciclosporin (2.7 mg/kg/jum) kien hemm żieda ta' 1.8 aktar fl-AUC ta' ciclosporin. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża billi titnaqqas id-doġa ta' ciclosporin skont il-koncentrazzjoni ta' ciclosporin.

Everolimus: Għalkemm ma ġiex studjat in vivo jew in vitro, fluconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' everolimus fis-serum permezz ta' inibizzjoni ta' CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole iżid il-koncentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-plażma preżumibbilment billi jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus permezz ta' CYP3A4 u P-glycoprotein. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża b'agġustament tad-doġa ta' sirolimus skont il-kejl tal-effett/tal-koncentrazzjoni.

Tacrolimus: Fluconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tacrolimus mogħti mill-halq sa 5 darbiet minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' tacrolimus permezz ta' CYP3A4 fl-intestini. Ma ġeww osservati bidliet farmakokinetiċi sinifikanti meta tacrolimus jinghata minn ġol-vini. Żieda fil-livelli ta' tacrolimus ġiet assoċjata ma' nefrotossicità. Id-doġa ta' tacrolimus mogħti mill-halq għandha titnaqqas skont il-koncentrazzjoni ta' tacrolimus.

Losartan: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' losartan għall-metabolit attiv tiegħu (E-31 74) li huwa responsabbli għall-parti l-kbira tal-antagonismu tar-riċettur tal-angotensina II li jsehh waqt il-kura b'losartan. Il-pazjenti għandu jkollhom il-pessjoni tad-demm tagħhom sorveljata kontinwament.

Methadone: Fluconazole jista' jtejjeb il-koncentrazzjoni ta' methadone fis-serum. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doġa ta' methadone.

Mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni: Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' flurbiprofen żdiedu bi 23% u 81%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' fluconazole meta mqabbel mal-ghoti ta' flurbiprofen wahdu. Bl-istess mod, is- $C_{max}$  u l-AUC tal-isomeru attiv farmakoloġikament [S-(+)-ibuprofen] żdiedu bi 15% u 82%, rispettivament, meta fluconazole inghata flimkien ma' ibuprofen raċemiku (400 mg) meta mqabbel mal-ghoti ta' ibuprofen raċemiku wahdu.

Għalkemm ma ġiex studjat b'mod speċifiku, fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika ta' NSAIDs oħrajn li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 (eż. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hija rrakkomandata sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi u tossicità relatati mal-NSAIDs. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doġa tal-NSAIDs.

Phenytoin: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu epatiku ta' phenytoin. L-ghoti b'mod repetut fl-istess waqt ta' 200 mg fluconazole u 250 mg phenytoin mogħti ġol-vina, ikkawża żieda fl-AUC<sub>24</sub> ta' phenytoin b' 75% u  $fC_{min}$  b' 128%. Meta jinghataw flimkien, il-livelli ta' koncentrazzjoni ta' phenytoin fis-serum għandhom jiġu ssorveljati sabiex tiġi evitata t-tossicità b'phenytoin.

**Prednisone:** Kien hemm rapport ta' każ li pazjent bil-fwied trapjantat ikkurat bi prednisone żviluppa insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta twaqqfet il-kura ta' tliet xhur bi fluconazole. It-twaqqif ta' fluconazole preżumibbilment ikkawża attività msahha ta' CYP3A4 li wasslet għal żieda fil-metaboliżmu ta' prednisone. Pazjenti fuq kura fit-tul bi fluconazole u prednisone għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta jitwaqqaf fluconazole.

**Rifabutin:** Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rifabutin fis-serum, li jwassal għal żieda fl-AUC ta' rifabutin sa 80%. Kien hemm rapporti ta' uveite f'pazjenti li ngħataw fluconazole u rifabutin flimkien. F'terapija kkombinata, għandhom jiġu kkunsidrati s-sintomi ta' tossiċità b'rifabutin.

**Saquinavir:** Fluconazole iżid l-AUC u is- $C_{max}$  ta' saquinavir b'madwar 50% u 55% rispettivament, minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu epatiku ta' saquinavir permezz ta' CYP3A4 u l-inibizzjoni ta' P-glycoprotein. L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir għada ma gietx studjata u tista' tkun aktar b'saħħita. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' saquinavir.

**Sulfonylureas:** Fluconazole intwera li jtawwal il-*half-life* fis-serum ta' sulfonylureas mogħtija mill-ħalq fl-istess waqt (eż., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) f'voluntiera b'saħħithom. Hija rakkomandata sorveljanza regolari taz-zokkor fid-demm u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq tad-doża ta' sulfonylurea waqt l-għoti taż-żewġ mediċini.

**Theophylline:** Fi studju ta' interazzjoni kkontrollat bil-placebo, l-għoti ta' fluconazole 200 mg għal 14-il jum irriżulta fi tnaqqis ta' 18% tar-rata ta' tneħħija medja ta' theophylline mill-plażma. Pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw doża għolja ta' theophylline jew li b'xi mod huma f'riskju akbar ta' tossiċità b'theophylline għandhom jiġu osservati għal sinjali ta' tossiċità b'theophylline waqt li jingħataw fluconazole. It-terapija għandha tinbidel jekk jiżviluppaw sinjali ta' tossiċità.

**Vinca alkaloids:** Għalkemm ma ġiex studjat, fluconazole jista' jżid il-livelli tal-vinca alkaloids (eż. vincristine u vinblastine) fil-plażma u jwassal għal newrotossiċità, li probabbilment hija dovuta għall-effett inibitorju fuq CYP3A4.

**Vitamina A:** Ibbażat fuq rapport ta' każ f'pazjent wiehed li kien qed jingħata kura kkombinata ta' *all-trans-retinoid acid* (forma aċida tal-vitamina A) u fluconazole, żviluppaw effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS (sistema nervuża ċentrali) fil-forma ta' psewdotumur *cerebri*, li għeb wara li twaqqfet il-kura bi fluconazole. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża iżda għandha titfakkar l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS.

**Voriconazole:** (inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4): L-għoti fl-istess waqt ta' voriconazole mill-ħalq (400 mg Q12h għal ġurnata, mbagħad 200 mg Q12h għal 2.5 ġranet) u fluconazole mill-ħalq (400 mg fl-ewwel ġurnata, mbagħad 200 mg Q24h għal 4 ġranet) lil 8 suġġetti maskili b'saħħithom irriżulta f'żieda f' $C_{max}$  u AUC $\tau$  ta' voriconazole b'medja ta' 57% (90% CI: 20%, 107%) u 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivament. Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma gietx stabbilita. Huwa rakkomandat li avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole għandhom jiġu ssorveljati jekk voriconazole jintuża wara fluconazole.

**Zidovudine:** Fluconazole iżid is- $C_{max}$  u l-AUC ta' zidovudine b'84% u b'74%, rispettivament, minhabba tnaqqis ta' madwar 45% fit-tneħħija orali ta' zidovudine. Il-*half-life* ta' zidovudine ittaqlat ukoll b'madwar 128% wara terapija kkombinata bi fluconazole. Pazjenti li jingħataw din il-kombinazzjoni għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' zidovudine. Jista' jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-doża ta' zidovudine.

**Azithromycin:** Studju *open-label*, b'mod fortuwitu, *crossover* fi tliet modi f'18-il suġġett b'saħħtu evalwa l-effett ta' doża orali waħda ta' 1200 mg ta' azithromycin fuq il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 800 mg ta' fluconazole kif ukoll l-effetti ta' fluconazole fuq il-farmakokinetika ta' azithromycin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn fluconazole u azithromycin.

**Kontraċettivi orali:** Saru żewġ studji farmakokinetiċi b'kontraċettiv orali kkombinat bl-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole. Ma kienx hemm effetti rilevanti fuq il-livell tal-ormoni fl-istudju b'50 mg ta' fluconazole, filwaqt li b'200 mg kuljum, l-AUCs ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel żdiedu b'40% u 24%, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole f'dawn id-dożi m'għandux ikollu effett fuq l-effikaċja tal-kontraċettiv orali kkombinat.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Informazzjoni minn diversi mijiet ta' nisa tqal ikkurati b'dożi standard (<200 mg/kuljum) ta' fluconazole, mogħti bħala doża wahda jew ripetuta fl-ewwel erba' xhur, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu. Kien hemm rapporti ta' diversi anormalitajiet konġenitali (inkluż brakiċefalija, displasja tal-widnejn, fontanelle ta' quddiem kbira, tghawwiġ tal-wirk u sinostosi radjo-umerali) fi trabi li l-ommijiet tagħhom kienu kkurati għal mill-inqas tliet xhur jew aktar b'dożi għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal *coccidioidomycosis*. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti m'hijiex ċara.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fluconazole f'dożi standard u f'kuri għal żmien qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Fluconazole f'dożi għoljin u/jew fi skedi twal ma għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'każijiet ta' infezzjonijiet li jkunu ta' theddida għall-hajja.

##### Treddigh

Fluconazole jgħaddi fil-halib tas-sider sabiex jilhaq konċentrazzjonijiet iżgħar minn dawk fil-plażma. It-treddigh jista' jibqa' jsir wara użu wieħed ta' doża standard ta' 200 mg fluconazole jew inqas. It-treddigh m'huwix rakkomandat wara użu ripetut jew wara dożi għoljin ta' fluconazole.

##### Fertilità

Fluconazole ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3)

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Diflucan fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mwissja dwar il-possibbiltà ta' sturdament jew aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) waqt li jkunu qegħdin jiehdu Diflucan u għandhom jingħataw il-parir li ma jsuqux jew ma jhaddmux magni jekk ikollhom xi wieħed minn dawn is-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (>1/10) kienu uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-addome, dijareja, nawsja, rimettar, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demem u raxx.

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati u rrapportati waqt il-kura b'Diflucan fil-frekwenzi li ġejjin: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi          | Komuni | Mhux komuni | Rari                                                     |
|--------------------------------------------|--------|-------------|----------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika |        | Anemija     | Agranuloċitożi, lewkopenja, tromboċitopenja, newtropenja |
| Disturbi fis-sistema                       |        |             | Anafilassi                                               |

|                                                               |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>immuni</b>                                                 |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>               |                                                                                                                                                                          | Nuqqas fl-aptit                                                                                            | Iperkolesterolimja, ipertrigliceridemija, ipokalemija                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                                   |                                                                                                                                                                          | Nghas, insomnja                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                           | Ugħigh ta' ras                                                                                                                                                           | Aċċessjonijiet, parestesija, sturdament, bidliet fit-togħma                                                | Rogħda                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>         |                                                                                                                                                                          | Vertigo                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                                      |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            | Torsade de pointes (ara sezzjoni 4.4), titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            | Ugħigh fl-addome, rimettar, dijarea, nawsja                                                                                                                              | Stitikezza, dispepsja, gass fl-istonku, ħalq xott                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       | Żieda fl-alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda fl-aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda tal-alkaline phosphatase fid-demm (ara sezzjoni 4.4) | Kolestasi (ara sezzjoni 4.4), suffejra (ara sezzjoni 4.4), żieda fil-bilirubin (ara sezzjoni 4.4)          | Insuffiċjenza epatika (ara sezzjoni 4.4), nekrozi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4), epatite (ara sezzjoni 4.4), ħsara epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4)                                                                  |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     | Raxx (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                  | Fegġa ta' raxx minhabba l-medicina (ara sezzjoni 4.4), urtikarja (ara sezzjoni 4.4), ħakk, żieda fl-għaraq | Nekrozi tossika tal-ġilda, (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu ta' Stevens-Johnson (ara sezzjoni 4.4), pustulozi ekżantematuża mifruxa akuta (ara sezzjoni 4.4), dermatite esfoljattiva, anġjoedema, edema fil-wiċċ, alopeċja |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |                                                                                                                                                                          | Mijaġġa                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |                                                                                                                                                                          | Gheja, telqa, astenja, deni                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell u l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet fil-laboratorju rreġistrati waqt provi kliniċi pedjatriċi, li ma jinkludux l-indikazzjoni tal-kandidjażi ġenitali, huma simili għal dawk li jidhru fl-adulti.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'Diflucan u magħhom ġew irrapportati alluċinazzjonijiet u mġiba paranojja.

F'każ ta' doża eċċessiva, tista' tkun mehtieġa kura sintomatika (b'miżuri ta' appoġġ u tbatil tal-istonku jekk ikun mehtieġ).

Fluconazole fil-parti l-kbira jitneħħa fl-awrina; dijurezi ta' volum sfurzata aktarx li żżid ir-rata ta' tneħħija. Sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat tnaqqas il-livelli fil-plażma b'madwar 50%.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

#### Klassifikazzjoni ATC

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivattivi triazole, Kodiċi ATC: J02AC01.

#### Metodu ta' azzjoni

Fluconazole huwa sustanza antifungali triazole. Il-metodu ta' azzjoni ewlieni tiegħu huwa l-inibizzjoni taċ-ċitokromu fungali P-450 permezz ta' *14 alpha-lanosterol demethylation*, pass essenzjali fil-bijosinteżi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni ta' *14 alpha-methyl sterols* tikkorrispondi mat-telf sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u tista' tkun responsabbli għall-attività antifungali ta' fluconazole. Fluconazole intwera li huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P-450 milli għal diversi sistemi mammiferi tal-enzimi taċ-ċitokromu P-450.

Fluconazole 50 mg kuljum mogħti għal 28 jum intwera li ma jaffettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tat-testosterone fl-irġiel jew il-konċentrazzjoni ta' steroidi fin-nisa ta' età li jkollhom it-tfal. Fluconazole 200 mg sa 400 mg kuljum m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq livelli ta' steroidi endoġeni jew fuq ir-reazzjoni stimolata mill-ACTH f'voluntiera rġiel b'saħħithom. Studji ta' interazzjoni b'antipyrine jindikaw li doża waħda jew doži jew multipli ta' fluconazole 50 mg ma jaffettwawx il-metabolizmu tiegħu.

#### Suxxettibbiltà in vitro

*In vitro*, fluconazole juri attività antifungali kontra l-ispeċijiet ta' *Candida* l-aktar komuni klinikament (inklużi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* turi medda wiesgħa ta' suxxettibbiltà filwaqt li *C. krusei* hija reżistenti għal fluconazole.

Fluconazole juri wkoll attività *in vitro* kontra *Cryptococcus neoformans* u *Cryptococcus gattii* kif ukoll il-funġi endemiċi *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* u *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Ir-relazzjoni FK/FD

Fi studji fuq l-annimali, hemm korrelazzjoni bejn il-valuri MIC u l-effikaċja kontra mikożi sperimentali minhabba *Candida* spp. Fi studji kliniċi, hemm relazzjoni lineari ta' kważi 1:1 bejn l-AUC u d-doża ta' fluconazole. Hemm ukoll relazzjoni diretta għalkemm mhux perfetta bejn l-AUC jew doża u reazzjoni klinika ta' suċċess ta' kandidjozi orali u sa ċertu punt inqas ta' kandidemja għall-kura. Bl-istess mod, il-kura hija inqas probabbli għall-infezzjonijiet ikkawżati minn razez b'MIC oghla ta' fluconazole.

#### Mekkaniżmu(i) ta' reżistenza

*Candida* spp żviluppaw għadd ta' mekkaniżmi ta' reżistenza għas-sustanzi antifungali azole. Razez fungali li żviluppaw xi wiehed jew aktar minn dawn il-mekkaniżmi ta' reżistenza huma magħrufin li juru konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (*minimum inhibitory concentrations* – MICs) għoljin għal fluconazole li jaffettwa b'mod avvers l-effikaċja *in vivo* u dik klinika.

Kien hemm rapporti ta' superinfezzjoni bi speċijiet ta' *Candida* minbarra *C. albicans*, li naturalment spiss ma jkunux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*). Każijiet bħal dawn ikunu jehtieġu kura antifungali alternattiva.

#### Il-breakpoints (skont il-EUCAST)

Skont l-analizi ta' informazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD), is-suxxettibbiltà in vitro u r-reazzjoni klinika EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) – Il-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-suxxettibbiltà antimikrobjali-Sottokumitat dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antifungali) stabbilixxa *breakpoints* għal fluconazole għall-ispeċijiet *Candida* (EUCAST Dokument razżjonali għal Fluconazole (2007)-verżjoni 2). Dawn ġew maqsuma fi *breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet; li ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi, u *breakpoints* relatati mal-ispeċijiet għal daww l-ispeċijiet li huma assoċjati l-aktar mal-infezzjoni fil-bniedem. Dawn il-*breakpoints* jingħataw fit-tabella hawn taht:

| Antifungali | <i>Breakpoints</i> relatati mal-ispeċijiet (S≤/R>) |                         |                       |                             |                           | <i>Breakpoints</i> mhux relatati mal-ispeċijiet <sup>A</sup><br>S≤/R> |
|-------------|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|             | <i>Candida albicans</i>                            | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                                       |
| Fluconazole | 2/4                                                | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                                   |

S = Suxxettibbli, R = Reżistenti

A = *Breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi. Dawn jintużaw biss għal organiżmi li m'għandhomx *breakpoints* speċifiċi.

-- = L-ittestjar tas-suxxettibbiltà mhux rakkomandat minhabba li l-ispeċi hija mira fqira għall-kura b'din il-medicina.

IE = M'hemmx biżżejjed provi li l-ispeċi inkwistjoni hija mira tajba għall-kura b'din il-medicina

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole huma simili wara l-għoti minn ġol-vini jew mill-ħalq.

### Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, fluconazole jiġi assorbit sew, u l-livelli fil-plażma (u l-bijodisponibbiltà sistemika) ikunu oghla minn 90% tal-livelli miksuba wara l-għoti minn ġol-vini. L-assorbiment orali m'huwiex affettwat bit-tehd tal-ikel fl-istess waqt. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat sajjem isehhu bejn 0.5 u 1.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma proporzjonati għad-doża. Livelli ta' disġhin fil-mija fi stat fiss jintlahqu sar-4-5 jum b'doži multipli ta' doża wahda kuljum. L-għoti ta' doża inizjali għolja (fl-1 jum) ta' darbtejn id-doża normali ta' kuljum tippermetti li l-livelli fil-plażma jaslu għal-livelli ta' madwar 90% fi stat fiss sat-2 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni joqrob l-ilma totali tal-ġisem. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx (11-12%).

Fluconazole jikseb penetrazzjoni tajba fil-fluwidi tal-ġisem kollha studjati. Il-livelli ta' fluconazole fil-bżieq u l-isputum huma simili għal-livelli fil-plażma. F'pazjenti b'meningite fungali, il-livelli ta' fluconazole fis-CSF huma madwar 80% tal-livelli fil-plażma korrispondenti.

Konċentrazzjoni għolja ta' fluconazole fil-ġilda, oghla mill-konċentrazzjonijiet fis-serum, jinkisbu fl-istratum corneum, fl-epidermis-dermis u fl-għaraq tal-eccrine. Fluconazole jakkumula fl-istratum corneum. F'doża ta' 50 mg darba kuljum, il-konċentrazzjoni ta' fluconazole wara 12-il jum kienet ta' 73 µg/g u 7 ijiem wara l-waqfien tat-trattament il-konċentrazzjoni kienet għadha 5.8 µg/g. Fid-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 150 mg, il-konċentrazzjoni ta' fluconazole fl-istratum corneum fis-7 jum kienet ta' 23.4 µg/g u 7 ijiem wara t-tieni doża kienet għadha 7.1 µg/g.

Il-konċentrazzjoni ta' fluconazole fid-dwiefer wara 4 xhur minn dożaġġ ta' 150 mg darba f'gimgha kienet ta' 4.05 µg/g fi dwiefer b'saħħithom u 1.8 µg/g fi dwiefer morda; u, fluconazole kien għadu jista' jitkejjel f'kampjuni ta' dwiefer 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

#### Bijotrasformazzjoni

Fluconazole huwa metabolizzat biss sa ċertu punt. Minn doża radjuattiva, 11% biss jitneħħa f'għamla mibdula fl-awrina. Fluconazole huwa inibitur selettiv tal-isożimi CYP2C9 u CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isożima CYP2C19.

#### Tneħħija

Il-*half-life* ta' tneħħija mill-plażma għal fluconazole hija ta' madwar 30 siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija renali, b'madwar 80% tad-doża mogħtija tidher fl-awrina bħala mediċina mhux mibdula. It-tneħħija ta' fluconazole hija proporzjonali mat-tneħħija tal-kreatinina. M'hemmx evidenza ta' metaboliti jiċċirkolaw.

Il-*half-life* twil ta' tneħħija mill-plażma jipprovd i-baži għall-kura b'doża waħda għall-kandidjaži vaginali, dożar ta' darba kuljum u ta' darba fil-gimgha għal indikazzjonijiet oħrajn.

#### Farmakokinetika fl-indeboliment renali

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, (GFR < 20 ml/min) il-*half-life* żdiedet minn 30 sa 98 siegħa. Għalhekk, jeħtieġ tnaqqis tad-doża. Fluconazole jitneħħa bl-*emodijalizi* u sa ċertu punt inqas permezz ta' *dijalizi peritoneali*. Wara sessjoni ta' *emodijalizi* ta' tliet sigħat, madwar 50% ta' fluconazole jitneħħa mid-demm.

#### Farmakokinetika fit-tfal

Informazzjoni farmakokinetika giet evalwata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża waħda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-informazzjoni minn studju minnhom ma setgħetx tiġi interpretata minhabba bidliet fis-sekwenza tal-formulazzjoni matul l-istudju. Informazzjoni oħra kienet disponibbli minn studju ta' użu b'kompassjoni.

Wara l-ghoti ta' 2-8 mg/kg fluconazole lil tfal ta' bejn id-9 xhur u l-15-il sena, instab AUC ta' madwar 38 µg·h/ml għal kull 1 mg/kg unitajiet ta' doża. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma kienet tvarja bejn il-15 u t-18-il siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni kien ta' madwar 880 ml/kg wara doži multipli. *Half-life* oghla ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma ta' madwar 24 siegħa instabet wara doża waħda. Dan huwa simili għall-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma wara għotja waħda ta' 3 mg/kg i.v. lil tfal ta' bejn 11-il jum -11-il xahar. Il-volum ta' distribuzzjoni f'dan il-grupp ta' età kien ta' madwar 950 ml/kg.

L-esperjenza bi fluconazole fit-trabi hija limitata għal studji farmakokinetiċi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-età medja fl-ewwel doża kienet ta' 24 siegħa (medda ta' 9-36 siegħa) u l-piż medju fit-twelid kien ta' 0.9 kg (medda ta' 0.75-1.10 kg) għal 12-il tarbija li twieldu qabel iż-żmien ta' gestazzjoni medja ta' madwar 28 gimgha. Seba' pazjenti lestew il-protokoll; ingħataw massimu ta' ħames infużjonijiet minn ġol-vini ta' 6 mg/kg ta' fluconazole kull 72 siegħa. Il-*half-life* medja (sigħat) kienet 74 (medda ta' 44-185) fl-1 jum li naqset, mal-hin għal medja ta' 53 (medda ta' 30-131) fis-7 jum u 47 (medda ta' 27-68) fit-13-il jum. Iż-żona taħt il-kurva (mikrogramm.h/ml) kienet 271 (medda ta' 173-385) fl-1 jum u żdiedet b'medja ta' 490 (medda ta' 292-734) fis-7 jum u naqset b'medja ta' 360 (medda ta' 167-566) fit-13-il jum. Il-volum ta' distribuzzjoni (ml/kg) kien ta' 1183 (medda ta' 1070-1470) fl-1 jum u żdiedet, mal-hin, għal medja ta' 1184 (medda ta' 510-2130) fis-7 jum u 1328 (medda ta' 1040-1680) fit-13-il jum.

#### Farmakokinetika fl-anzjani

Sar studju farmakokinetiku fi 22 sugġett, ta' 65 sena jew aktar li ngħataw doża orali waħda ta' 50 mg ta' fluconazole. Għaxra minn dawn il-pazjenti kienu qegħdin jingħataw dijuretiċi fl-istess waqt. Is-C<sub>max</sub> kien 1.54 µg/ml u seħħ 1.3 sigħat wara d-doża. L-AUC medju kien ta' 76.4 ± 20.3 µg·h/ml, u l-*half-life* terminali medju kien ta' 46.2 sigħat. Dawn il-valuri ta' parametri farmakokinetiċi huma oghla mill-valuri analogi rrapportati għal voluntiera rġiel żgħażaġħ normali. L-ghoti fl-istess waqt ta' dijuretiċi ma bidilx b'mod sinifikanti l-AUC jew is-C<sub>max</sub>. Barra minn hekk, it-tneħħija tal-kreatinina (74 ml/min), il-perċentwal ta' mediċina rkuprat mhux mibdul fl-awrina (0-24 siegħa, 22%) u l-istimi ta' tneħħija renali ta' fluconazole

(0.124 ml/min/kg) għall-anzjani kienu ġeneralment aktar baxxi minn dawk ta' voluntiera aktar żgħar. Għalhekk, il-bidla tad-dispożizzjoni ta' fluconazole fl-anzjani tidher li hija relatata ma' funzjoni renali mnaqqa karatteristika ta' dan il-grupp.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

L-effetti fi studji mhux kliniċi ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni tal-bniedem, fatt li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

#### Karċinogenezi

Fluconazole ma wera l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fil-ġrieden u l-firien ikkurati mill-halq għal 24 xahar f'dożi ta' 2.5, 5, jew 10 mg/kg/jum (madwar 27 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem). Il-firien irġiel ikkurati b'5 u 10 mg/kg/jum kellhom aktar inċidenza ta' adenomi epatoċellulari.

#### Tossicità riproduttiva

Fluconazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa kkurati mill-halq b'dożi ta' kuljum ta' 5, 10, jew 20 mg/kg jew b'dożi parenterali ta' 5, 25, jew 75 mg/kg.

Ma kienx hemm effetti fuq il-fetu f'5 jew 10 mg/kg; ġew osservati varjanti anatomiċi fil-fetu (kustilji supernumerarji, dilazzjoni tal-pelvi renali) u dewmien fl-ossifikazzjoni f'25 u 50 mg/kg u dożi oghla. F'dożi li jvarjaw minn 80 mg/kg sa 320 mg/kg żdiedet il-mewt tal-embriju fil-firien u l-anormalitajiet fil-fetu kienu jinkludu kustilji mmewġa, palat mixquq, u ossifikazzjoni anormali tal-kranju u tal-wiċċ. Il-bidu tal-hlas ittardja xi ftit b'20 mg/kg mill-halq u ġew osservati distoċja u titwil tal-hlas f'xi ftit nisa b'20 mg/kg u 40 mg/kg minn ġol-vini. Id-disturbi fil-hlas kienu riflessi b'żieda żgħira fl-għadd ta' frieh li twieldu mejta u tnaqqis fis-sopravvivenza tal-frieh f'dawn il-livelli ta' dożi. Dawn l-effetti fuq il-hlas huma konsistenti mal-karatteristika ta' tnaqqis tal-estroġenu speċifika għall-ispeċi prodott permezz ta' dożi għoljin ta' fluconazole. Bidla fl-ormoni bħal din ma ġietx osservata f'nisa kkurati bi fluconazole (ara sezzjoni 5.1).

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

#### Kontenut tal-kapsula:

Lactose monohydrate  
Lamtu tal-qamhirrum  
Colloidal silica anhydrous  
Magnesium stearate  
Sodium laurilsulfate

#### Kompożizzjoni tal-qoxra tal-kapsula:

Kapsuli ta' 50 mg  
Ġelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Patent blue V (E131)

Kapsuli ta' 100 mg  
Ġelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Erythrosin (E127)  
Patent blue V (E131)

Kapsuli ta' 150 mg  
Ġelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Patent blue V (E131)

Kapsuli ta' 200 mg  
Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Erythrosin (E127))  
Indigo carmine (E132)

Linka tal-istampar:

Shellac (glejż), iron oxide iswed, alkohol N-Butyl, alkohol deidratat, ilma ppurifikat, propylene glycol, methylated spirit industrijali, isopropyl alcohol, soluzzjoni qawwija ta' ammonja, potassium hydroxide

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kapsuli ta' 50 mg u 150 mg: pakketti ta' folji tal-PVC trasparenti jew pakketti ta' folji tal-PVC/PVDC bojod opaki b'kisja fuq wara ta' fojl tal-aluminju.

Kapsuli ta' 100 mg u 200 mg: pakketti ta' folji tal-PVC trasparenti jew pakketti ta' folji tal-PVC bojod opaki b'kisja fuq wara ta' fojl tal-aluminju.

Kull pakkett fih 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 jew 500 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {isem tal-SM/Aġenzija}  
[Sabiex timtela mill-pajjiż].

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 5 mg/ml soluzzjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml ta' soluzzjoni orali fih 5 mg ta' fluconazole.

Sustanza mhux attiva: kull 1 ml fih ukoll 0.1334 g ta' sucrose u 0.9635 g ta' glycerol.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Użu orali

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemmxejn fl-isfar b'viskożità ikbar mill-ilma.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Diflucan huwa indikat għall-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara sezzjoni 5.1).

Diflucan huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta':

- Meningite kriptokokkali (ara sezzjoni 4.4).
- *Coccidioidomycosis* (ara sezzjoni 4.4).
- Kandidjaži invażiva.
- Kandidjaži mukożali inkluż kandidjaži orofaringeali, esofageali, kandidurja u kandidjaži mukokutanja kronika.
- Kandidjaži atrofika orali kronika (ħalq misluħ fid-dentatura) jekk l-iġjene tas-snien jew kura topika ma jkunx biżżejjed.
- Kandidjaži vaġinali, akuta jew rikorrenti; meta kura topika ma tkunx xierqa.
- *Candidal balanitis* meta kura topika ma tkunx xierqa.
- Dermatomiċozi inkluż *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, u infezzjonijiet b'candida dermali meta kura sistemika hija indikata.
- *Tinea unguium* (*onychomycosis*) meta sustanzi oħra ma jistawx jiġu wżati.

Diflucan huwa indikat fl-adulti għal profilassi ta':

- Rikadenza ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza.
- Rikadenza ta' kandidjaži orofaringeali jew esofageali f'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom riskju kbir li jesperjenzaw rikadenza.
- Tnaqqis fl-inċidenza ta' kandidjaži vaġinali rikorrenti (4 episodji jew aktar f'sena).
- Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtrogenja fit-tul (bħal pazjenti b'kundizzjonijiet ematoloġiċi malinni li qed jirċievu l-kimoterapija jew pazjenti li qed jirċievu Trapijant taċ-Ċelluli Staminali Ematopojetiki (ara sezzjoni 5.1)

Diflucan huwa indikat fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu, tfal u adoloxxenti li għandhom minn 0 sa 17-il sena:

Diflucan jintuża għall-kura ta' kandidjażi mukożali (orofaringeali, esofageali), kandidjażi invażiva, meningite kriptokokkali u l-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti immunokompromessi. Diflucan jista' jintuża bħala terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura tista' tinbeda qabel ma jkunu magħruġin ir-riżultati tal-ikkultura u studji oħrajn tal-laboratorju; madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jkunu disponibbli, il-kura ta' kontra l-infezzjoni għandha tiġi aġġustata bix-xieraq.

Il-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' antifungali għandha tiġi kkunsidrata.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Pożoloġija

Id-doża għandha tkun ibbażata fuq in-natura u s-severità tal-infezzjoni fungali. Il-kura ta' infezzjonijiet li jeħtieġu dozi multipli għandha titkompla sakemm il-parametri kliniċi jew it-testijiet tal-laboratorju jindikaw li l-infezzjoni fungali attiva tkun għebet. Perjodu ta' kura inadegwat jista' jwassal għar-rikorrenza tal-infezzjoni attiva.

### Adulti:

| Indikazzjonijiet    |                                                                                                                         | Pożoloġija                                                                                      | Tul tal-Kura                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cryptococcosis      | - Kura ta’ meningite kriptokokkali.                                                                                     | Doża inizjali gholja: 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 200mg sa 400 mg darba kuljum | Normalment huwa għallinqas 6 sa 8 ġimgħat.<br>F’infezzjonijiet ta’ theddid għall-hajja, id-doża ta’ kuljum tista’ tiżdied sa 800 mg                                                                           |
|                     | - Kura ta’ manteniment sabiex jimpedixxi rikaduta ta’ meningite kriptokokkali f’pazjenti b’riskju għoli ta’ rikorrenza. | Doża sussegwenti: 200 mg kuljum                                                                 | Indefinit b’doża ta’ kuljum ta’ 200 mg                                                                                                                                                                        |
| Coccidioidomycosis  |                                                                                                                         | 200 mg sa 400 mg                                                                                | 11-il xahar sa 24 xahar jew iktar jiddependi fuq il-pazjent. 800 mg kuljum tista’ tiġi kkunsidrata għal xi infezzjonijiet u b’mod speċjali għal mard meningiċjali                                             |
| Kandidjażi invażiva |                                                                                                                         | Doża inizjali gholja: 800 mg kuljum fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 400 mg kuljum         | B’mod ġenerali, it-tul tal-kura rakkomandat għal kandidemija huwa ta’ ġimagħtejn wara l-ewwel riżultat ta’ kultura tad-demmi negattiva u wara l-ghajbien tas-sinjali u sintomi attribwibbli għal kandidemija. |

|                                                                                                                             |                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kura ta' kandidjaži mukożali</b>                                                                                         | - Kandidjaži orofaringeali                                                                | Doża inizjali għolja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum                      | 7 sa 21 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju  |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali                                                                   | Doża inizjali għolja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum                      | 14 sa 30 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju |
|                                                                                                                             | - Kandidurja                                                                              | 200 sa 400 mg kuljum                                                                                                      | 7 sa 21 jum. Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju.                                                             |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži atrofika kronika                                                             | 50 mg kuljum                                                                                                              | 14-il jum                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži mukokutanja kronika                                                          | 50 sa 100 mg kuljum                                                                                                       | Sa 28 jum. Perjodi itwal jiddependi jew fuq is-severità tal-infezzjoni jew fuq kompromizzazzjoni immuni u infezzjoni bażi                                     |
| <b>Prevenzjoni ta' rikaduta ta' kandidjaži mukożali f'pazjenti infettati bl-HIV b'riskju għoli li jesperjenzaw rikaduta</b> | - Kandidjaži orofaringeali                                                                | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                                                   | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                           |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali                                                                   | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                                                   | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                           |
| <b>Kandidjaži ġenitali</b>                                                                                                  | - Kandidjaži vaġinali akuta<br>- Candidal balanitis                                       | 150 mg                                                                                                                    | Doża waħda                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                             | - Kura ta' profilassi ta' kandidjaži vaġinali rikorrenti (4 episodji jew aktar kull sena) | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 dożi (jum 1, 4 u 7) segwita minn doża ta' manteniment ta' 150 mg darba fil-ġimgħa | Doża ta' manteniment: 6 xhur.                                                                                                                                 |

|                                                                                                     |                                                                                                              |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dermatomikoži</b>                                                                                | - <i>tinea pedis</i> ,<br>- <i>tinea corporis</i> ,<br>- <i>tinea cruris</i> ,<br>- infezzjonijiet b'candida | 150 mg darba fil-<br>gimgha jew 50 mg<br>darba kuljum                  | 2 sa 4 gimghat, ghal<br><i>tinea pedis</i> jista' jkun<br>hemm bżonn ta' kura li<br>ddum sa 6 gimghat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                     | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                    | 300 mg sa 400 mg<br>darba fil-gimgha<br><br>50 mg darba fil-<br>gimgha | 1 sa 3 gimghat.<br><br>2 sa 4 gimghat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                     | - <i>tinea unguium</i><br>( <i>onychomycosis</i> )                                                           | 150 mg darba fil-<br>gimgha                                            | Il-kura għandha<br>titkompla sakemm id-<br>difer infettat jinbidel<br>(difer mhux infettat<br>jikber 'l ġewwa). Sabiex<br>id-dwiefer tas-swaba'<br>tal-idejn u tas-saqajn<br>jikbru mill-ġdid<br>normalment ikun hemm<br>bżonn ta' 3 sa 6 xhur u 6<br>sa 12-il xahar<br>rispettivament.<br>Madankollu, ir-rati tat-<br>tkabbir jistgħu jvarjaw<br>ħafna f'individwi u<br>skont l-età. Wara kura<br>b'suċċess ta'<br>infezzjonijiet kroniċi fit-<br>tul, kultant id-dwiefer<br>jibqgħu sfigurati. |
| <b>Profilassi ta'<br/>infezzjonijiet<br/>kandidali<br/>f'pazjenti<br/>b'newtropenja<br/>fit-tul</b> |                                                                                                              | 200 mg sa 400 mg                                                       | Il-kura għandha tinbeda<br>bosta jiem qabel il-fegġa<br>mistennija ta'<br>newtropenja u għandha<br>tkompli għal 7 ijiem<br>wara l-irkupru minn<br>newtropenja wara li l-<br>għadd ta' newtrofili<br>jiżdied aktar minn 1000<br>ċellola kull mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                                                    |

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat fuq bażi tal-funzjoni tal-kliwi (ara “*Indeboliment Renali*”).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti f'terapija ta' doża waħda. F'pazjenti (inkluż popolazzjoni pedjatrika) b'funzjoni tal-kliwi indebolita li jkunu sejrini jirċievu aktar minn doża waħda ta' fluconazole, għandha tingħata doża tal-bidu ta' 50 mg sa 400 mg, fuq il-bażi tad-doża rakkomandata ta' kuljum għall-indikazzjoni. Wara din id-doża għolja tal-bidu, id-doża ta' kuljum (skont l-indikazzjoni) għandha tkun ibbażata fuq it-tabella li ġejja:

| <b>Tnehhija tal-kreatinina (ml/min)</b> | <b>Perċentwal tad-doża rakkomandata</b> |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| >50                                     | 100%                                    |
| ≤50 (ebda dijalizi)                     | 50%                                     |
| Dijalizi regolari                       | 100% wara kull dijalizi                 |

Pazjenti li qed issirihom dijalizi regolari għandhom jirċievu 100% tad-doża rakkomandata wara kull dijalizi; fil-ġranet meta ma ssirihomx id-dijalizi, il-pazjenti għandhom jirċievu doża mnaqqa skont it-tnehhija tal-kreatinina tagħhom.

#### *Indeboliment Epatiku*

Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku, għalhekk fluconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, ma għandhiex tinqabeż doża massima ta' 400 mg kuljum.

Bhal f'infezzjonijiet simili fl-adulti, it-tul tal-kura huwa bbażat fuq ir-rispons kliniku u mijokoloġiku. Diflucan jingħata b'haġġ doża waħda kuljum.

Għal pazjenti pedjatriki b'funzjoni renali indebolita, ara dożaġġ f'"*Indeboliment renali*". Il-farmakokinetiċi ta' fluconazole għandhom ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika b'insuffiċjenza renali (għal "Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom" li ta' spiss juru li l-kliwi primarjament ma żviluppawx biżżejjed, jekk jogħġbok ara hawn taht).

*Trabi tat-twelid, tfal li telqu jinxu u tfal (minn 28 jum sa 11-il sena):*

| <b>Indikazzjoni</b>                                                                                                                      | <b>Pożoloġija</b>                                             | <b>Rakkomandazzjonijiet</b>                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandidjażi mukożali                                                                                                                    | Doża inizjali: 6 mg/kg<br>Doża sussegwenti: 3 mg/kg<br>kuljum | Fl-ewwel jum tista' tintuża doża tal-bidu sabiex jintlaħqu livelli ta' stat f'is aktar malajr |
| - Kandidjażi invażiva<br>- Meningite<br>kriptokokkali                                                                                    | Doża: 6 sa 12 mg/kg kuljum                                    | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza. | Doża: 6mg/kg kuljum                                           | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Profilassi ta' <i>Candida</i> f'pazjenti immunokompromessi                                                                             | Doża: 3 sa 12 mg/kg kuljum                                    | Jiddependi fuq il-firxa u kemm iddum in-newtopenja indotta (ara Pożoloġija għall-adulti)      |

*Adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena):*

Jiddependi fuq il-piż u l-iżvilupp fil-pubertà, it-tabib ikun jehtieg jivvaluta liema pożoloġija (adulti jew tfal) tkun l-aktar xierqa. Tagħrif kliniku jindika li t-tfal inehhu aktar fluconazole milli gie osservat fl-adulti. Doża ta' 100, 200 u 400 mg fl-adulti tikkorrispondi għal doża ta' 3, 6 u 12 mg/kg fi tfal sabiex tinkiseb espożizzjoni sistemika komparabbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu f'kandidjażi ġenitali fil-popolazzjoni pedjatrika għadha mhix stabbilita. Informazzjoni kurrenti dwar is-sigurtà disponibbli għal indikazzjonijiet oħra fit-tfal hija deskritta f'sezzjoni 4.8. Jekk il-kura għal kandidjażi ġenitali għall-adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena) tkun assolutament neċessarja, il-pożoloġija għandha tkun l-istess bhal tal-adulti.

*Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 27 jum):*

It-tfal tat-twelid inehhu fluconazole bil-mod.

Ftit hemm taghrif farmakokinetiku biex jappoġġa din il-pożoloġija fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (ara sezzjoni 5.2).

| <b>Grupp ta' età</b>                                        | <b>Pożoloġija</b>                                                                                                    | <b>Rakkomandazzjonijiet</b>                                    |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 14 jum)       | Ghandha tinghata l-istess doża mg/kg bhal dik tat-trabi, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 72 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 72 siegħa ma għandhiex tinqabeż |
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (minn 15 sa 27 jum) | Ghandha tinghata l-istess doża mg/kg bhal dik tat-trabi, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 48 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 48 siegħa ma għandhiex tinqabeż |

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Diflucan jista' jinghata mill-halq jew permezz ta' infużjoni fil-vini, bil-metodu jiddependi fuq l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun hemm tibdil minn infużjoni fil-vini għall-metodu orali, jew *vice versa*, m'hemmx hteġġa li tinbidel id-doża ta' kuljum.

Diflucan jista' jittiehed kemm mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal sustanzi azole relatati, jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

L-għoti fl-istess waqt ta' terfenadine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jinghataw Diflucan f'doži multipli ta' 400 mg kuljum jew aktar skont ir-riżultati ta' studju dwar l-interazzjoni ta' doži multipli. L-għoti flimkien ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 bhal cisapride, astemizole, pimozi, quinidine u erythromycin huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jinghataw fluconazole (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Tinea capitis*

Kien hemm studji ta' fluconazole għat-trattament ta' *tinea capitis* fit-tfal. Dawn wrew li mhuwiex aktar superjuri għal griseofulvin u ir-rata ta' suċċess fuq kollox kienet anqas minn 20%. Għalhekk, Diflucan m'għandux jintuża għal *tinea capitis*.

#### *Cryptococcosis*

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' *cryptococcosis* f'siti oħra (e.ż. *cryptococcosis* fil-pulmun u fil-ġilda) hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet dwar id-doża.

#### Mikozi endemika profonda

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' forom oħra ta' mikozi endemika bhal *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* u *histoplasmosis* hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża.

#### Is-sistema renali

Diflucan għandu jinghata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Is-sistema epatobiljari

Diflucan għandu jinghata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Diflucan għe assoċjat ma' każijiet rari ta' tossiċità epatika serja inkluż mewt, l-aktar f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi eżistenti serji. F'każ ta' epatossiċità assoċjata ma' fluconazole, ma għet osservata l-ebda relazzjoni ċara mad-doża totali ta' kuljum, it-tul tat-trattament, is-sess jew l-età tal-pazjent. L-epatossiċità minhabba fluconazole normalment kienet riversibbli meta twaqqfet il-kura.

Pazjenti li jkollhom riżvoltati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura bi fluconazole għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. Il-pazjent għandu jkun avżat dwar sintomi li jindikaw effett serju fuq il-fwied (l-importanti huma astenja, anoressija, dardir persistenti, rimettar u suffeġra). Il-kura bi fluconazole għandu titwaqqaf minnufih u l-pazjenti għandhom jikkonsultaw it-tabib.

#### Is-sistema kardjovaskulari

Xi azoles, inkluż fluconazole, gew assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QT fuq l-elettrokardjogramma. Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT u *torsades de pointes* f'pazjenti li kienu qeghdin jiehdu Diflucan. Dawn ir-rapporti kienu jinkludu pazjenti morda serjament b'diversi fatturi ta' riskju li jfixxlu, bħal mard tal-qalb strutturali, anormalitajiet fl-elettroliti u kura konkomittanti li setghu kienu kontributorji.

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi. L-amministrazzjoni flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 hija kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Halofantrine

Halofantrine intwera li jtawwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rrakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Għaldaqstant, l-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Il-pazjenti rarament żviluppaw reazzjonijiet esfoljattivi fil-ġilda, bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolozi epidermali tossika, waqt it-trattament bi fluconazole. Il-pazjenti li jkollhom l-AIDS huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw reazzjonijiet severi fil-ġilda għal bosta prodotti mediċinali. Jekk jiżviluppa xi raxx, li jista' jiġi assoċjat ma' fluconazole, f'pazjent ikkurat għal infezzjoni fungali superficjali, għandha titwaqqaf il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk pazjent b'infezzjonijiet fungali invażivi/sistemiċi jiżviluppaw xi raxx, dawn għandhom ikunu sorveljati mill-qrib u fluconazole għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw leżjonijiet bl-*infafet* jew *eritema* multiformi.

#### Sensittività eċċessiva

F'każijiet rari, għet irrapportata anafilassi (ara sezzjoni 4.3).

#### Ċitokromu P450

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur ta' CYP2C19. Pazjenti kkurati b'Diflucan li jkunu kkurati fl-istess waqt b'mediċini ta' medda terapewtika żgħira metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu ssorveljati (ara sezzjoni 4.5).

#### Terfenadine

L-ghoti ta' Diflucan f'dożi inqas minn 400 mg kuljum flimkien ma' terfenadine għandu jkun sorveljat sew (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Sustanzi mhux attivi

Diflucan soluzzjoni orali fih glycerol. Glycerol jista' jikkawża uġigh ta' ras, tqallib ta' stonku u dijarrea (ara sezzjoni 4.8).

Diflucan soluzzjoni orali fiha sucrose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għal fructose, nuqqas ta' assorbiment ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

#### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

L-użu konkormittanti ta' dawn il-medicini li għejjin huwa kontra-indikat:

Cisapride: Kien hemm rapporti ta' avvenimenti kardijaċi inkluż *torsades de pointes* f'pazjenti li ngħataw fluconazole u cisapride flimkien. Studju kkontrollat sab li fluconazole 200 mg darba kuljum flimkien ma' cisapride 20 mg erba' darbiet kuljum irriżulta f'żieda konsiderevoli fil-livelli ta' cisapride fil-plażma u titwil tal-intervall tal-QTc. It-trattament konkormittanti bi fluconazole u cisapride huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Terfenadine: Minhabba l-okkorrenza ta' diżritmiji kardijaċi serji kkawżati mit-titwil tal-intervall tal-QTc f'pazjenti li kienu qeghdin jingħataw antifungal azole flimkien ma' terfenadine, saru studji dwar l-effetti ta' interazzjoni. Studju wiehed b'doża ta' 200 mg ta' fluconazole kuljum ma wriex titwil fl-intervall tal-QTc. Studju ieħor b'doża ta' 400 mg u 800 mg ta' fluconazole kuljum wera li fluconazole mehud f'doži ta' 400 mg kuljum jew aktar iżid b'mod konsiderevoli l-livelli ta' terfenadine fil-plażma meta jittiehed fl-istess waqt. L-użu kkombinat ta' fluconazole f'doži ta' 400 mg jew aktar ma' terfenadine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti fl-istess waqt ta' fluconazole f'doži iżgħar minn 400 mg kuljum ma' terfenadine għandu jkun sorveljat b'attenzjoni.

Astemizole: L-għoti konkormittanti ta' fluconazole ma' astemizole jista' jnaqqas it-tneħħija ta' astemizole. Iz-żieda li tirriżulta fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole tista' twassal għat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-għoti fl-istess waqt ta' fluconazole u astemizole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pimozide: Ghalkemm ma għiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-għoti konkormittanti ta' fluconazole ma' pimozide jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' pimozide. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pimozide tista' twassal għal titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-għoti fl-istess waqt ta' fluconazole u pimozide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Quinidine: Ghalkemm ma għiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-għoti konkormittanti ta' fluconazole ma' quinidine jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' quinidine. L-użu ta' quinidine għie assoċjat mat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-għoti fl-istess waqt ta' fluconazole u quinidine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Erythromycin: L-użu konkormittanti ta' fluconazole u erythromycin għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. L-għoti fl-istess waqt ta' fluconazole u erythromycin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu konkormittanti ta' dawn il-medicini li għejjin ma jistax ikun rakkomandat:

Halofantrine: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' halofantrine fil-plażma minhabba effett inibitorju fuq CYP3A4. L-użu konkormittanti ta' fluconazole u halofantrine għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. Din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).

L-użu konkormittanti ta' dawn il-medicini li għejjin iwassal għal prekawzjonijiet u aġġustamenti tad-doża:

L-effett ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq fluconazole

**Rifampicin:** L-użu konkomittanti ta' fluconazole u rifampicin irrizulta fi tnaqqis ta' 25% fl-AUC u f' *half-life* 20% iqsar ta' fluconazole. F'pazjenti li jkunu qeghdin jinghataw rifampicin fl-istess waqt, ghandha tigi kkunsidrata zieda fid-doża ta' fluconazole.

Studji ta' interazzjoni urew li meta fluconazole orali jinghata mal-ikel, ma' cimetidine, ma' antaċidi jew wara irradjazzjoni shiha tal-gisem ghat-trapjant tal-mudullun, ma jsehħ l-ebda indeboliment klinikament sinifikanti tal-assorbiment ta' fluconazole.

#### L-effett ta' fluconazole fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' ċitokromu P450 (CYP) isoenzima 2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19. Minbarra l-interazzjonijiet osservati/dokumentati msemmija hawn taht, hemm riskju ta' zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' komposti oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP2C9 u CYP3A4 mogħtija flimkien ma' fluconazole. Għalhekk ghandha tinghata attenzjoni meta jintużaw dawn il-kombinazzjonijiet u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati sew. L-effett ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' fluconazole ikompli għal 4-5 ijiem wara li titwaqqaf il-kura bi fluconazole minhabba l-*half-life* twila ta' fluconazole (ara sezzjoni 4.3).

**Alfentanil:** Waqt użu konkomittanti ma' fluconazole (400 mg) u alfentanil mogħti ġol-vina (20 µg/kg) f'voluntiera b'saħħithom, l-AUC<sub>10</sub> ta' alfentanil żdied bid-doppju, probabilmint minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' alfentanil.

**Amitriptyline, nortriptyline:** Fluconazole iżid l-effett ta' amitriptyline u ta' nortriptyline. 5-nortriptyline u/jew S-amitriptyline jistgħu jitkejlu fil-bidu tat-terapija kkombinata u wara gimgha. Id-doża ta' amitriptyline/nortriptyline għandha tigi aġġustata, jekk ikun meħtieġ

**Amphotericin B:** L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u amphotericin B fi grieden normali u immunosoppressi infettati ta' dawn ir-riżultati: effett żgħir antifungali addittiv fl-infezzjoni sistemika b'*C. albicans*, l-ebda interazzjoni fl-infezzjoni intrakranjali b'*Cryptococcus neoformans*, u antagoniżmu taż-żewġ mediċini fl-infezzjoni sistemika b'*A. fumigatus*. Is-sinifikat kliniku tar-riżultati miksuba f'dawn l-istudji m'huiwix magħruf.

**Antikoagulanti:** Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, bħal fil-każ ta' antifungali azole oħrajn, ġew irrapportati avvenimenti ta' fsada (tbengil, epistassi, fsada gastrointestinali, ematurja u melena), flimkien ma' żidiet fil-hin tal-protrombina f'pazjenti li ngħataw fluconazole flimkien ma' warfarin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole u warfarin il-hin ta' protrombina kien imtawwal sa darbtejn aktar, probabilmint minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' warfarin permezz ta' CYP2C9. F'pazjenti li kienu qeghdin jinghataw antikoagulanti tat-tip coumarin flimkien ma' fluconazole, il-hin tal-protrombina għandu jiġi ssorveljat b'attenzjoni. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' warfarin.

**Benzodiazepines (ta' azzjoni qasira), i.e. midazolam, triazolam:** Wara l-ġhoti orali ta' midazolam, fluconazole ikkawża żidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' midazolam u effetti psikomotorji. Meta fluconazole 200 mg inghata flimkien ma' midazolam 7.5 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 3.7 u 2.2 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' midazolam rispettivament. Meta fluconazole 200 mg kuljum inghata fl-istess waqt ma' triazolam 0.25 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 4.4 u 2.3 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' triazolam rispettivament. Effetti ta' triazolam aktar b'saħħithom u aktar fit-tul kienu osservati waqt trattament flimkien ma' fluconazole. Jekk tkun meħtieġa l-kura konkomittanti b'benzodiazepine f'pazjenti li jkunu qeghdin jiġu kkurati b'fluconazole, għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' benzodiazepine, u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bix-xieraq.

**Carbamazepine:** Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu ta' carbamazepine u giet osservata zieda fil-carbamazepine fis-serum ta' 30%. Hemm riskju ta' żvilupp ta' tossiċità minhabba carbamazepine. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' carbamazepine skont il-kejl/l-effett tal-konċentrazzjonijiet.

**Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju:** Ċerti antagonisti tal-kanali tal-kalċju (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil u felodipine) huma metabolizzati b'CYP3A4. Fluconazole għandu l-potenzjal li

jżid l-espozizzjoni sistemika tal-antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi.

Celecoxib: Waqt il-kura konkormittanti bi fluconazole (200 mg kuljum) u celecoxib (200 mg), is- $C_{max}$  u l-AUC ta' celecoxib żiedu bi 68% u 134%, rispettivament. Tista' tkun meħtieġa nofs id-doża ta' celecoxib meta kkombinat ma' fluconazole.

Cyclophosphamide: Kura kkombinata b'cyclophosphamide u fluconazole tirriżulta f'żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum. Il-kombinazzjoni tista' tintuża filwaqt li jiġi kkunsidrat aktar ir-riskju ta' żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum.

Fentanyl: Ġie rrapportat każ wieħed fatali ta' intossikazzjoni ta' fentanyl possibbilment minhabba interazzjoni bejn fentanyl u fluconazole. Barra minn hekk, f'volontiera b'saħħithom intwera li fluconazole ittardja b'mod sinifikanti t-tneħħija ta' fentanyl. Konċentrazzjoni għolja ta' fentanyl tista' twassal għal depressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati mill-qrib għal potenzjal ta' riskju ta' depressjoni respiratorja. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' fentanyl.

Inibituri reductase HMG CoA: Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolizi jiżdied meta fluconazole jingħata flimkien ma' inibituri reductase HMG-CoA metabolizzati permezz ta' CYP3A4, bħal atorvastatin u simvastatin, jew permezz ta' CYP2C9, bħal fluvastatin. Jekk tkun meħtieġa kura konkormittanti, il-pazjent għandu jkun osservat għal sintomi ta' mijopatija u rabdomijolizi u l-kinase tal-kreatinina għandu jiġi sorveljat. L-inibituri reductase HMG-CoA għandhom jitwaqqfu jekk tkun osservata żieda notevoli fil-kinase tal-kreatinina jew jekk tiġi dijanjostikata jew issuspettata xi mijopatija/rabdomijolizi.

Immunosuppressuri (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole iżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni u l-AUC ta' ciclosporin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole 200 mg kuljum u ciclosporin (2.7 mg/kg/jum) kien hemm żieda ta' 1.8 aktar fl-AUC ta' ciclosporin. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża billi titnaqqas id-doża ta' ciclosporin skont il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin.

Everolimus: Għalkemm ma ġiex studjat in vivo jew in vitro, fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fis-serum permezz ta' inibizzjoni ta' CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-plażma preżumibbilment billi jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus permezz ta' CYP3A4 u P-glycoprotein. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża b'aġġustament tad-doża ta' sirolimus skont il-kejl tal-effett/tal-konċentrazzjoni.

Tacrolimus: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tacrolimus mogħti mill-halq sa 5 darbiet minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' tacrolimus permezz ta' CYP3A4 fl-intestini. Ma ġewx osservati bidliet farmakokinetiċi sinifikanti meta tacrolimus jingħata minn ġol-vini. Żieda fil-livelli ta' tacrolimus ġiet assoċjata ma' nefrotossicità. Id-doża ta' tacrolimus mogħti mill-halq għandha titnaqqas skont il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus.

Losartan: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' losartan għall-metabolit attiv tiegħu (E-31 74) li huwa responsabbli għall-parti l-kbira tal-antagonismu tar-riċettur tal-angotensina II li jseħh waqt il-kura b'losartan. Il-pazjenti għandu jkollhom il-pessjoni tad-demmi tagħhom sorveljata kontinwament.

Methadone: Fluconazole jista' jtejjeb il-konċentrazzjoni ta' methadone fis-serum. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' methadone.

Mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni: Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' flurbiprofen żdiedu bi 23% u 81%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' fluconazole meta mqabbel mal-ġhoti ta' flurbiprofen wahdu. Bl-istess mod, is- $C_{max}$  u l-AUC tal-isomeru attiv farmakologikament [S-(+)-ibuprofen] żdiedu

bi 15% u 82%, rispettivamente, meta fluconazole inghata flimkien ma' ibuprofen raċemiku (400 mg) meta mqabbel mal-ghoti ta' ibuprofen raċemiku wahdu.

Għalkemm ma' giex studjat b'mod speċifiku, fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika ta' NSAIDs oħrajn li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 (eż. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hija rakkomandata sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi u tossiċità relatati mal-NSAIDs. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża tal-NSAIDs.

Phenytoin: Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu epatiku ta' phenytoin. L-ghoti b'mod repetut fl-istess waqt ta' 200 mg fluconazole u 250 mg phenytoin mogħti ġol-vina, ikkawża żieda fl-AUC<sub>24</sub> ta' phenytoin b' 75% u f'C<sub>min</sub> b' 128%. Meta jingħataw flimkien, il-livelli ta' konċentrazzjoni ta' phenytoin fis-serum għandhom jiġu ssorveljati sabiex tiġi evitata t-tossiċità b'phenytoin.

Prednisone: Kien hemm rapport ta' każ li pazjent bil-fwied trapjantat ikkurat bi prednisone żviluppa insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta twaqqfet il-kura ta' tliet xhur bi fluconazole. It-twaqqif ta' fluconazole preżumibbilment ikkawża attività msaħħa ta' CYP3A4 li wasslet għal żieda fil-metaboliżmu ta' prednisone. Pazjenti fuq kura fit-tul bi fluconazole u prednisone għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta jitwaqqaf fluconazole.

Rifabutin: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rifabutin fis-serum, li jwassal għal żieda fl-AUC ta' rifabutin sa 80%. Kien hemm rapporti ta' uveite f'pazjenti li ngħataw fluconazole u rifabutin flimkien. F'terapija kkombinata, għandhom jiġu kkunsidrati s-sintomi ta' tossiċità b'rifabutin.

Saquinavir: Fluconazole iżid l-AUC u is-C<sub>max</sub> ta' saquinavir b'madwar 50% u 55% rispettivamente, minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu epatiku ta' saquinavir permezz ta' CYP3A4 u l-inibizzjoni ta' P-glycoprotein. L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir għada ma' gietx studjata u tista' tkun aktar b'saħħita. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' saquinavir.

Sulfonylureas: Fluconazole intwera li jtawwal il-half-life fis-serum ta' sulfonylureas mogħtija mill-halq fl-istess waqt (eż., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) f'voluntiera b'saħħithom. Hija rakkomandata sorveljanza regolari taz-zokkor fid-demm u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq tad-doża ta' sulfonylurea waqt l-ghoti taż-żewġ mediċini.

Theophylline: Fi studju ta' interazzjoni kkontrollat bil-placebo, l-ghoti ta' fluconazole 200 mg għal 14-il jum irriżulta fi tnaqqis ta' 18% tar-rata ta' tneħħija medja ta' theophylline mill-plażma. Pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw doża għolja ta' theophylline jew li b'xi mod huma f'riskju akbar ta' tossiċità b'theophylline għandhom jiġu osservati għal sinjali ta' tossiċità b'theophylline waqt li jingħataw fluconazole. It-terapija għandha tinbidel jekk jiżviluppaw sinjali ta' tossiċità.

Vinca alkaloids: Għalkemm ma' giex studjat, fluconazole jista' jżid il-livelli tal-vinca alkaloids (eż. vincristine u vinblastine) fil-plażma u jwassal għal newrotossiċità, li probabbilment hija dovuta għall-effett inibitorju fuq CYP3A4.

Vitamina A: Ibbażat fuq rapport ta' każ f'pazjent wiehed li kien qed jingħata kura kkombinata ta' *all-trans-retinoid acid* (forma aċida tal-vitamina A) u fluconazole, żviluppaw effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS (sistema nervuża ċentrali) fil-forma ta' psewdotumur *cerebri*, li għeb wara li twaqqfet il-kura bi fluconazole. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża iżda għandha titfakkar l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS.

Voriconazole: (inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4): L-ghoti fl-istess waqt ta' voriconazole mill-halq (400 mg Q12h għal ġurnata, mbagħad 200 mg Q12h għal 2.5 ġranet) u fluconazole mill-halq (400 mg fl-ewwel ġurnata, mbagħad 200 mg Q24h għal 4 ġranet) lil 8 suġġetti maskili b'saħħithom irriżulta f'żieda f'C<sub>max</sub> u AUC<sub>τ</sub> ta' voriconazole b'medja ta' 57% (90% CI: 20%, 107%) u 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivamente. Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma' gietx stabbilita. Huwa rakkomandat li avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole għandhom jiġu ssorveljati jekk voriconazole jintuża wara fluconazole.

Zidovudine: Fluconazole iżid is- $C_{\max}$  u l-AUC ta' zidovudine b'84% u b'74%, rispettivamente, minhabba tnaqqis ta' madwar 45% fit-tnehhija orali ta' zidovudine. Il-*half-life* ta' zidovudine ittawlet ukoll b'madwar 128% wara terapija kkombinata bi fluconazole. Pazjenti li jinghataw din il-kombinazzjoni għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' zidovudine. Jista' jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-doża ta' zidovudine.

Azithromycin: Studju *open-label*, b'mod fortuwitu, *crossover* fi tliet modi f' 18-il suġġett b'saħħtu evalwa l-effett ta' doża orali waħda ta' 1200 mg ta' azithromycin fuq il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 800 mg ta' fluconazole kif ukoll l-effetti ta' fluconazole fuq il-farmakokinetika ta' azithromycin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn fluconazole u azithromycin.

Kontraċettivi orali: Saru żewġ studji farmakokinetiċi b'kontraċettivi orali kkombinat bl-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole. Ma kienx hemm effetti rilevanti fuq il-livell tal-ormoni fl-istudju b'50 mg ta' fluconazole, filwaqt li b'200 mg kuljum, l-AUCs ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel żiedu b'40% u 24%, rispettivamente. Għalhekk, l-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole f'dawn id-dożi m'għandux ikollu effett fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali kkombinat.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Informazzjoni minn diversi mijiet ta' nisa tqal ikkurati b'doži standard (<200 mg/kuljum) ta' fluconazole, mogħti bħala doża waħda jew ripetuta fl-ewwel erba' xhur, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu.

Kien hemm rapporti ta' diversi anormalitajiet kongenitali (inkluz brakiċefalija, displasja tal-widnejn, fontanelle ta' quddiem kbira, tghawwiġ tal-wirk u sinostosi radjo-umerali) fi trabi li l-ommijiet tagħhom kienu kkurati għal mill-inqas tliet xhur jew aktar b'doži għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal *coccidioidomycosis*. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti m'hijiex ċara.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fluconazole f'doži standard u f'kuri għal żmien qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Fluconazole f'doži għoljin u/jew fi skedi twal ma għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'każijiet ta' infezzjonijiet li jkunu ta' theddida għall-hajja.

##### Treddigh

Fluconazole jgħaddi fil-halib tas-sider sabiex jilhaq konċentrazzjonijiet iżgħar minn dawk fil-plażma. It-treddigh jista' jibqa' jsir wara użu wiehed ta' doża standard ta' 200 mg fluconazole jew inqas. It-treddigh m'huwiex rakkomandat wara użu ripetut jew wara doži għoljin ta' fluconazole.

##### Fertilità

Fluconazole ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Diflucan fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' sturdament jew aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) waqt li jkunu qegħdin jiehdu Diflucan u għandhom jinghataw il-parir li ma jsuqux jew ma jhaddmox magni jekk ikollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (>1/10) kienu uġiġh ta' ras, uġiġh fl-addome, dijareja, nawsja, rimettar, zieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-alkaline phosphatase tad-demmi u raxx.

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati u rrapportati waqt il-kura b'Diflucan fil-frekwenzi li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                      | Komuni                                                                                                                                                                    | Mhux komuni                                                                                                | Rari                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika             |                                                                                                                                                                           | Anemija                                                                                                    | Agranuloċitożi, lewkopenja, tromboċitopenja, newtropenja                                                                                                                                                                  |
| Disturbi fis-sistema immuni                            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                            | Anafilassi                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni               |                                                                                                                                                                           | Nuqqas fl-aptit                                                                                            | Iperkolesterolimja, ipertrigliceridemija, ipokalemija                                                                                                                                                                     |
| Disturbi psikjatriċi                                   |                                                                                                                                                                           | Nghas, insomnja                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Ugħigh ta' ras                                                                                                                                                            | Aċċessjonijiet, parestesija, sturdament, bidliet fit-togħma                                                | Rogħda                                                                                                                                                                                                                    |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika         |                                                                                                                                                                           | Vertigo                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-qalb                                      |                                                                                                                                                                           |                                                                                                            | Torsade de pointes (ara sezzjoni 4.4), titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Ugħigh fl-addome, rimettar, dijarea, nawsja                                                                                                                               | Stitikezza, dispepsja, gass fl-istonku, ħalq xott                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Żieda fl-alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda fl-aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda tal-alkaline phosphatase fid-demem (ara sezzjoni 4.4) | Kolestasi (ara sezzjoni 4.4), suffeġra (ara sezzjoni 4.4), żieda fil-bilirubin (ara sezzjoni 4.4)          | Insuffiċjenza epatika (ara sezzjoni 4.4), nekrozi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4), epatite (ara sezzjoni 4.4), ħsara epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4)                                                                  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Raxx (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   | Fegġa ta' raxx minhabba l-medicina (ara sezzjoni 4.4), urtikarja (ara sezzjoni 4.4), ħakk, żieda fl-gharaq | Nekrozi tossika tal-ġilda, (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu ta' Stevens-Johnson (ara sezzjoni 4.4), pustulozi ekzantematużi mifruxa akuta (ara sezzjoni 4.4), dermatite esfoljattiva, angjoedema, edema fil-wiċċ, alopeċja |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  |                                                                                                                                                                           | Mijaġġa                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata |                                                                                                                                                                           | Gheja, telqa, astenja, deni                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell u l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet fil-laboratorju rreġistrati waqt provi kliniċi pedjatriċi, li ma jinkludux l-indikazzjoni għal kandidjaġi ġenitali, huma simili għal dawk li jidhru fl-adulti.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'Diflucan u magħhom ġew irrapportati alluċinazzjonijiet u mgħiba paranojja.

F'każ ta' doża eċċessiva, tista' tkun meħtieġa kura sintomatika (b'miżuri ta' appoġġ u tbatil tal-istonku jekk ikun meħtieġ).

Fluconazole fil-parti l-kbira jitneħħa fl-awrina; dijurezi ta' volum sfurzata aktarx li żżid ir-rata ta' tneħħija. Sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat tnaqqas il-livelli fil-plażma b'madwar 50%.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

#### Klassifikazzjoni ATC

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivattivi triazole, Kodiċi ATC: J02AC01.

#### Metodu ta' azzjoni

Fluconazole huwa sustanza antifungali triazole. Il-metodu ta' azzjoni ewlieni tiegħu huwa l-inibizzjoni taċ-ċitokromu fungali P-450 permezz ta' 14 *alpha-lanosterol demethylation*, pass essenzjali fil-bijosinteżi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni ta' 14 *alpha-methyl sterols* tikkorrispondi mat-telf sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u tista' tkun responsabbli għall-attività antifungali ta' fluconazole. Fluconazole intwera li huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P-450 milli għal diversi sistemi mammiiferi tal-enzimi taċ-ċitokromu P-450.

Fluconazole 50 mg kuljum mogħti għal 28 jum intwera li ma jaffettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tat-testosterone fl-irġiel jew il-konċentrazzjoni ta' steroidi fin-nisa ta' età li jkollhom it-tfal. Fluconazole 200 mg sa 400 mg kuljum m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq livelli ta' steroidi endoġeni jew fuq ir-reazzjoni stimulata mill-ACTH f'voluntiera rġiel b'saħħithom. Studji ta' interazzjoni b'antipyrine jindikaw li doża wahda jew doži multipli ta' fluconazole 50 mg ma jaffettwawx il-metabolizmu tiegħu.

#### Suxxettibbiltà in vitro

*In vitro*, fluconazole juri attività antifungali kontra l-ispeċijiet ta' *Candida* l-aktar komuni klinikament (inklużi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* turi medda wiesgħa ta' suxxettibbiltà filwaqt li *C. krusei* hija rezistenti għal fluconazole.

Fluconazole juri wkoll attività in vitro kontra *Cryptococcus neoformans* u *Cryptococcus gattii* kif ukoll il-funġi endemiċi *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* u *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Ir-relazzjoni FK/FD

Fi studji fuq l-annimali, hemm korrelazzjoni bejn il-valuri MIC u l-effikaċja kontra mikozi sperimentali minhabba *Candida* spp. Fi studji kliniċi, hemm relazzjoni lineari ta' kważi 1:1 bejn l-AUC u d-doża ta' fluconazole. Hemm ukoll relazzjoni diretta għalkemm mhux perfetta bejn l-AUC jew doża u reazzjoni klinika ta' suċċess ta' kandidjozi orali u sa ċertu punt inqas ta' kandidemja għall-kura. Bl-istess mod, il-kura hija inqas probabbli għall-infezzjonijiet ikkawżati minn razez b'MIC oghla ta' fluconazole.

#### Mekkaniżmu(i) ta' rezistenza

*Candida* spp żviluppaw għadd ta' mekkaniżmi ta' reżistenza għas-sustanzi antifungali azole. Razeż fungali li żviluppaw xi wiehed jew aktar minn dawn il-mekkanizmi ta' reżistenza huma magħrufin li juru konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (*minimum inhibitory concentrations* – MICs) għoljin għal fluconazole li jaffettwa b'mod avvers l-effikaċja *in vivo* u dik klinika.

Kien hemm rapporti ta' superinfazzjoni bi speċijiet ta' *Candida* minbarra *C. albicans*, li naturalment spiss ma jkunux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*). Każijiet bħal dawn ikunu jeħtieġu kura antifungali alternattiva.

### Il-breakpoints (skont il-EUCAST)

Skont l-analiżi ta' informazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD), is-suxxettibbiltà *in vitro* u r-reazzjoni klinika EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) – Il-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-suxxettibbiltà antimikrobjali-Sottokumitat dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antifungali) stabbilixxa *breakpoints* għal fluconazole għall-ispeċijiet *Candida* (EUCAST Dokument razzjonali għal Fluconazole (2007)-verżjoni 2). Dawn ġew maqsuma fi *breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet; li ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi, u *breakpoints* relatati mal-ispeċijiet għal dawg l-ispeċijiet li huma assoċjati l-aktar mal-infazzjoni fil-bniedem. Dawn il-*breakpoints* jingħataw fit-tabella hawn taħt:

| Antifungali | Breakpoints relatati mal-ispeċijiet (S≤/R>) |                         |                       |                             |                           | Breakpoints mhux relatati mal-ispeċijiet <sup>A</sup><br>S≤/R> |
|-------------|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
|             | <i>Candida albicans</i>                     | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                                |
| Fluconazole | 2/4                                         | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                            |

S = Suxxettibbli, R = Reżistenti

A. = *Breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi. Dawn jintużaw biss għal organiżmi li m'għandhomx *breakpoints* speċifiċi.

-- = L-ittestjar tas-suxxettibbiltà mhux rakkomandat minhabba li l-ispeċi hija mira fqira għall-kura b'din il-medicina.

IE = M'hemmx biżżejjed provi li l-ispeċi inkwistjoni hija mira tajba għall-kura b'din il-medicina.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole huma simili wara l-għoti minn ġol-vini jew mill-halq.

### Assorbiment

Wara għoti mill-halq, fluconazole jiġi assorbit sew, u l-livelli fil-plażma (u l-bijodisponibbiltà sistemika) ikunu oghla minn 90% tal-livelli miksuba wara l-għoti minn ġol-vini. L-assorbiment orali m'huwiex affettwat bit-tehid tal-ikel fl-istess waqt. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat sajjem isehhu bejn 0.5 u 1.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma proporzjonati għad-doża. Livelli ta' disġin fil-mija fi stat fiss jintlahqu sar-4-5 jum b'doži multipli ta' doża waħda kuljum. L-għoti ta' doża inizjali għolja (fl-1 jum) ta' darbtejn id-doża normali ta' kuljum tippermetti li l-livelli fil-plażma jaslu għal livelli ta' madwar 90% fi stat fiss sat-2 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni joqrob l-ilma totali tal-ġisem. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx (11-12%).

Fluconazole jikseb penetrazzjoni tajba fil-fluwidi tal-ġisem kollha studjati. Il-livelli ta' fluconazole fil-bzieg u l-isputum huma simili għal-livelli fil-plażma. F'pazjenti b'meningite fungali, il-livelli ta' fluconazole fis-CSF huma madwar 80% tal-livelli fil-plażma korrispondenti.

Koncentrazzjoni gholja ta' fluconazole fil-ġilda, oghla mill-koncentrazzjonijiet fis-serum, jinkisbu fl-istratum corneum, fl-epidermis-dermis u fl-gharaq tal-eccrine. Fluconazole jakkumula fl-istratum corneum. F'doża ta' 50 mg darba kuljum, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole wara 12-il jum kienet ta' 73 µg/g u 7 ijiem wara l-waqfien tat-trattament il-koncentrazzjoni kienet ghadha 5.8 µg/g. Fid-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 150 mg, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fl-istratum corneum fis-7 jum kienet ta' 23.4 µg/g u 7 ijiem wara t-tieni doża kienet ghadha 7.1 µg/g.

Il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fid-dwiefer wara 4 xhur minn dożaġġ ta' 150 mg darba f'ġimgħa kienet ta' 4.05 µg/g fi dwiefer b'saħħithom u 1.8 µg/g fi dwiefer morda; u, fluconazole kien għadu jista' jitkejjel f'kampjuni ta' dwiefer 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

#### Bijotrasformazzjoni

Fluconazole huwa metabolizzat biss sa ċertu punt. Minn doża radjuattiva, 11% biss jitneħħa f'għamla mibdula fl-awrina. Fluconazole huwa inibitur selettiv tal-isozimi CYP2C9 u CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19.

#### Tneħħija

Il-*half-life* ta' tneħħija mill-plażma għal fluconazole hija ta' madwar 30 siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija renali, b'madwar 80% tad-doża mogħtija tidher fl-awrina bħala medikament mhux mibdula. It-tneħħija ta' fluconazole hija proporzjonali mat-tneħħija tal-kreatinina. M'hemmx evidenza ta' metaboliti jiċċirkolaw.

Il-*half-life* twil ta' tneħħija mill-plażma jipprovdi l-bażi għall-kura b'doża waħda għall-kandidjażi vaginali, dożar ta' darba kuljum u ta' darba fil-ġimgħa għal indikazzjonijiet oħrajn.

#### Farmakokinetika fl-indeboliment renali

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, (GFR < 20 ml/min) il-*half-life* żdiedet minn 30 sa 98 siegħa. Għalhekk, jeħtieġ tnaqqis tad-doża. Fluconazole jitneħħa bl-*emodijalizi* u sa ċertu punt inqas permezz ta' *dijalizi peritoneali*. Wara sessjoni ta' *emodijalizi* ta' tliet sigħat, madwar 50% ta' fluconazole jitneħħa mid-demm.

#### Farmakokinetika fit-tfal

Informazzjoni farmakokinetika għet evalwata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża waħda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-informazzjoni minn studju minnhom ma setgħetx tiġi interpretata minhabba bidliet fis-sekwenza tal-formulazzjoni matul l-istudju. Informazzjoni oħra kienet disponibbli minn studju ta' użu b'kompassjoni.

Wara l-ghoti ta' 2-8 mg/kg fluconazole lil tfal ta' bejn id-9 xhur u l-15-il sena, instab AUC ta' madwar 38 µg·h/ml għal kull 1 mg/kg unitajiet ta' doża. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma kienet tvarja bejn il-15 u t-18-il siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni kien ta' madwar 880 ml/kg wara doži multipli. *Half-life* oghla ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma ta' madwar 24 siegħa instabet wara doża waħda. Dan huwa simili għall-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma wara għotja waħda ta' 3 mg/kg i.v. lil tfal ta' bejn 11-il jum -11-il xahar. Il-volum ta' distribuzzjoni f'dan il-grupp ta' età kien ta' madwar 950 ml/kg.

L-esperjenza bi fluconazole fit-trabi hija limitata għal studji farmakokinetiċi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-età medja fl-ewwel doża kienet ta' 24 siegħa (medda ta' 9-36 siegħa) u l-piż medju fit-twelid kien ta' 0.9 kg (medda ta' 0.75-1.10 kg) għal 12-il tarbija li twieldu qabel iż-żmien ta' gestazzjoni medja ta' madwar 28 ġimgħa. Seba' pazjenti lestew il-protokoll; ingħataw massimu ta' hames infużjonijiet minn ġol-vini ta' 6 mg/kg ta' fluconazole kull 72 siegħa. Il-*half-life* medja (sigħat) kienet 74 (medda ta' 44-185) fl-1 jum li naqset, mal-hin għal medja ta' 53 (medda ta' 30-131) fis-7 jum u 47 (medda ta' 27-68) fit-13-il jum. Iż-zona taħt il-kurva (mikrogramm·h/ml) kienet 271 (medda ta' 173-385) fl-1 jum u żdiedet b'medja ta' 490 (medda ta' 292-734) fis-7 jum u naqset b'medja ta' 360 (medda ta' 167-566) fit-13-il jum. Il-volum ta' distribuzzjoni (ml/kg) kien ta' 1183 (medda ta' 1070-1470) fl-1 jum u żdiedet, mal-hin, għal medja ta' 1184 (medda ta' 510-2130) fis-7 jum u 1328 (medda ta' 1040-1680) fit-13-il jum.

### Farmakokinetika fl-anzjani

Sar studju farmakokinetiku fi 22 suġġett, ta' 65 sena jew aktar li ngħataw doża orali wahda ta' 50 mg ta' fluconazole. Għaxxa minn dawn il-pazjenti kienu qegħdin jingħataw dijuretiċi fl-istess waqt. Is- $C_{max}$  kien 1.54  $\mu\text{g/ml}$  u seħħ 1.3 sigħat wara d-doża. L-AUC medju kien ta'  $76.4 \pm 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , u l-*half-life* terminali medju kien ta' 46.2 sigħat. Dawn il-valuri ta' parametri farmakokinetiċi huma oghla mill-valuri analogi rrapportati għal voluntiera rġiel żgħażaġh normali. L-ghoti fl-istess waqt ta' dijuretiċi ma bidilx b'mod sinifikanti l-AUC jew is- $C_{max}$ . Barra minn hekk, it-tneħħija tal-kreatinina (74 ml/min), il-perċentwal ta' mediċina rkuprat mhux mibdul fl-awrina (0-24 siegħa, 22%) u l-istimi ta' tneħħija renali ta' fluconazole (0.124 ml/min/kg) għall-anzjani kienu ġeneralment aktar baxxi minn daww ta' voluntiera aktar żgħar. Għalhekk, il-bidla tad-dispożizzjoni ta' fluconazole fl-anzjani tidher li hija relatata ma' funzjoni renali mnaqqsa karatteristika ta' dan il-grupp.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

L-effetti fi studji mhux kliniċi ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni tal-bniedem, fatt li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

#### Karċinogenesi

Fluconazole ma wera l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinogeniku fil-ġrieden u l-firien ikkurati mill-ħalq għal 24 xahar f'doži ta' 2.5, 5, jew 10 mg/kg/jum (madwar 2-7 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem). Il-firien irġiel ikkurati b'5 u 10 mg/kg/jum kellhom aktar inċidenza ta' adenomi epatoċellulari.

#### Tossiċità riproduttiva

Fluconazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa kkurati mill-ħalq b'doži ta' kuljum ta' 5, 10, jew 20 mg/kg jew b'doži parenterali ta' 5, 25, jew 75 mg/kg.

Ma kienx hemm effetti fuq il-fetu f'5 jew 10 mg/kg; ġew osservati varjanti anatomiċi fil-fetu (kustilji supernumerarji, dilazzjoni tal-pelvi renali) u dewmien fl-ossifikazzjoni f'25 u 50 mg/kg u doži oghla. F'doži li jvarjaw minn 80 mg/kg sa 320 mg/kg żdiedet il-mewt tal-embriju fil-firien u l-anormalitajiet fil-fetu kienu jinkludu kustilji mmewġa, palat mixquq, u ossifikazzjoni anormali tal-kranju u tal-wiċċ. Il-bidu tal-ħlas ittardja xi ftit b'doża ta' 20 mg/kg mill-ħalq u ġew osservati distoċja u titwil tal-ħlas f'xi ftit nisa b'20 mg/kg u 40 mg/kg minn ġol-vini. Id-disturbi fil-ħlas kienu riflessi b'żieda żgħira fl-ghadd ta' frieh li twieldu mejta u tnaqqis fis-sopravvivenza tal-frieh f'dawn il-livelli ta' doži. Dawn l-effetti fuq il-ħlas huma konsistenti mal-karatteristika ta' tnaqqis tal-estrogenu speċifika għall-ispeċi prodott permezz ta' doži għoljin ta' fluconazole. Bidla fl-ormoni bħal din ma ġietx osservata f'nisa kkurati bi fluconazole (ara sezzjoni 5.1).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sucrose  
Glycerol 85%  
Ilma ppurifikat  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Togħma ta' likwidu taċ-ċirasa

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 sentejn.

Ladarba miftuh, Diflucan jista' jintuza għal massimu ta' 30 jum.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixkun tal-ħġieġ Tip III kulur l-ambra ta' 180 ml b'kapep tal-aluminju bil-kamin.

Hemm ipprovdut ukoll tazza tal-kejl ta' 20 ml.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Tużax dan il-prodott medicinali jekk tinnota sinjali ta' deterjorazzjoni bħal riha mhux normali, telf tal-kulur tal-prodott, trab li jidher jew kristillizzazzjoni.

### **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {isem tal-SM/Aġenzija}

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 10 mg ta' fluconazole.  
Sustanza mhux attiva: 0.58 g sucrose għal kull ml tas-sospensjoni rikostitwita.

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 40 mg ta' fluconazole.  
Sustanza mhux attiva: 0.55 g sucrose għal kull ml tas-sospensjoni rikostitwita.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal sospensjoni orali

Trab abjad għal ofwajt għal sospensjoni orali li wara rikostituzzjoni tipprovdi sospensjoni b'toghma tal-laring, bajda għal ofwajt.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Diflucan huwa indikat għall-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara sezzjoni 5.1).

Diflucan huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta':

- Meningite kriptokokkali (ara sezzjoni 4.4).
- *Coccidioidomycosis* (ara sezzjoni 4.4).
- Kandidjaži invażiva.
- Kandidjaži mukożali inkluż kandidjaži orofaringeali, esofageali, kandidurja u kandidjaži mukokutanja kronika.
- Kandidjaži atrofika orali kronika (ħalq misluħ fid-dentatura) jekk l-iġjene tas-snien jew kura topika ma jkunx biżżejjed.
- Kandidjaži vaginali, akuta jew rikorrenti; meta kura topika ma tkunx xierqa.
- *Candida balanitis* meta kura topika ma tkunx xierqa.
- Dermatomiċozi inkluż *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, u infezzjonijiet b'*Candida* dermali meta kura sistemika hija indikata.
- *Tinea unguium* (*onychomycosis*) meta sustanzi oħra ma jistawx jiġu wżati.

Diflucan huwa indikat fl-adulti għal profilassi ta':

- Rikadenza ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza.
- Rikadenza ta' kandidjaži orofaringeali jew esofageali f'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom riskju kbir li jesperjenzaw rikadenza.
- Tnaqqis fl-inċidenza ta' kandidjaži vaginali rikorrenti (4 episodji jew aktar f'sena).
- Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtrogenja fit-tul (bħal pazjenti b'kundizzjonijiet ematoloġiċi malinni li qed jirċievu l-kimoterapija jew pazjenti li qed jirċievu Trapjant taċ-Ċelluli Staminali Ematopojetici (ara sezzjoni 5.1)

Diflucan huwa indikat fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, tfal li jkunu għadhom kif telqu jinxu, tfal u adoloxxenti li għandhom minn 0 sa 17-il sena:

Diflucan jintuża għall-kura ta' kandidjaži mukożali (orofaringeali, esofageali), kandidjaži invażiva u meningite kriptokokkali u l-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti immunokompromessi. Diflucan jista' jintuża bħala terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura tista' tinbeda qabel ma jkunu magħrufin ir-riżultati tal-ikkultura u studji oħrajn tal-laboratorju; madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jkunu disponibbli, il-kura ta' kontra l-infezzjoni għandha tiġi aġġustata bix-xieraq.

Il-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' antifungali għandha tiġi kkunsidrata.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Pożoloġija

Id-doża għandha tkun ibbazata fuq in-natura u s-severità tal-infezzjoni fungali. Il-kura ta' infezzjonijiet li jehtieġu doži multipli għandha titkompla sakemm il-parametri kliniċi jew it-testijiet tal-laboratorju jindikaw li l-infezzjoni fungali attiva tkun għebet. Perjodu ta' kura inadegwat jista' jwassal għar-rikorrenza tal-infezzjoni attiva.

### Adulti:

| <b><u>Indikazzjonijiet</u></b> |                                                                                                                         | <b><u>Pożoloġija</u></b>                                                                   | <b><u>Tul-tal-Kura</u></b>                                                                                                                                      |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cryptococcosis</b>          | - Kura ta' meningite kriptokokkali                                                                                      | Doża inizjali għolja: 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 200 mg sa 400 mg kuljum | Normalment huwa għallinqas 6 sa 8 ġimgħat.<br>F'infezzjonijiet ta' theddid għall-ħajja, id-doża ta' kuljum tista' tizdied sa 800 mg                             |
|                                | - Kura ta' manteniment sabiex jimpedixxi rikaduta ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza. | Doża sussegwenti: 200 mg kuljum                                                            | Indefinit b'doża ta' kuljum ta' 200 mg                                                                                                                          |
| <b>Coccidioidomycosis</b>      |                                                                                                                         | 200 mg sa 400 mg                                                                           | 11-il xahar sa 24 xahar jew iktar jiddependi fuq il-pazjent. 800 mg kuljum tista' tiġi kkunsidrata għal xi infezzjonijiet u b'mod speċjali għal mard meningeali |

|                                                                                                                             |                                  |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kandidjaži invażiva</b>                                                                                                  |                                  | Doża inizjali gholja: 800 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 400 mg kuljum                     | B'mod ġenerali, it-tul tal-kura rakkomandat għal kandidemija huwa ta' ġimagħtejn wara l-ewwel riżultat ta' kultura tad-demmm negattiva u wara l-ġħajbien tas-sinjali u sintomi attribwibbli għal kandidemija. |
| <b>Kura ta' kandidjaži mukożali</b>                                                                                         | - Kandidjaži orofaringeali       | Doża inizjali gholja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum | 7 sa 21 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju                                                  |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofaġeali          | Doża inizjali gholja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum | 14 sa 30 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju                                                 |
|                                                                                                                             | - Kandidurja                     | 200 mg sa 400 mg kuljum                                                                              | 7 sa 21 jum. Jistgħu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju.                                                                                                             |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži atrofika kronika    | 50 mg kuljum                                                                                         | 14-il jum                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži mukokutanja kronika | 50 mg sa 100 mg kuljum                                                                               | Sa 28 jum. Perjodi itwal jiddependi jew fuq is-severità tal-infezzjoni jew fuq kompromizzazzjoni immuni u infezzjoni bazi                                                                                     |
| <b>Prevenzjoni ta' rikaduta ta' kandidjaži mukożali f'pazjenti infettati bl-HIV b'riskju għoli li jesperjenzaw rikaduta</b> | - Kandidjaži orofaringeali       | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                              | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                                                                           |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofaġeali          | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                              | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                                                                           |

|                                                                                 |                                                                                                              |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kandidjaži ġenitali</b>                                                      | - Kandidjaži vaġinali akuta<br>- Candidal balanitis                                                          | 150 mg                                                                                                                    | Doża waħda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                 | - Kura ta' profilassi ta' kandidjaži vaġinali rikorrenti (4 episodji jew aktar kull sena)                    | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 doži (jum 1, 4 u 7) segwita minn doża ta' manteniment ta' 150 mg darba fil-ġimgħa | Doża ta' manteniment: 6-il xahar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Dermatomikoži</b>                                                            | - <i>tinea pedis</i> ,<br>- <i>tinea corporis</i> ,<br>- <i>tinea cruris</i> ,<br>- infezzjonijiet b'candida | 150 mg darba fil-ġimgħa jew 50 mg darba kuljum                                                                            | 2 sa 4 ġimgħat, għal <i>tinea pedis</i> jista' jkun hemm bżonn ta' kura li ddum sa 6 ġimgħat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                 | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                    | 300 mg sa 400 mg darba fil-ġimgħa                                                                                         | 1 sa 3 ġimgħat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                 |                                                                                                              | 50 mg darba fil-ġimgħa                                                                                                    | 2 sa 4 ġimgħat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                 | - <i>tinea unguium</i> ( <i>onychomycosis</i> )                                                              | 150 mg darba fil-ġimgħa                                                                                                   | Il-kura għandha titkompla sakemm id-difer infettat jinbidel (difer mhux infettat jikber 'l ġewwa). Sabiex id-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn jikbru mill-ġdid normalment ikun hemm bżonn ta' 3 sa 6 xhur u 6 sa 12-il xahar rispettivament. Madankollu, ir-rati tat-tkabbir jistgħu jvarjaw hafna f'individwi u skont l-età. Wara kura b'suċċess ta' infezzjonijiet kroniċi fit-tul, kultant id-dwiefer jibqgħu sfigurati. |
| <b>Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtropenja fit-tul</b> |                                                                                                              | 200 mg sa 400 mg                                                                                                          | Il-kura għandha tinbeda bosta jiem qabel il-feġġa mistennija ta' newtropenja u għandha tkompli għal 7 ijiem wara l-irkupru minn newtropenja wara li l-ghadd ta' newtrofili jiżdied aktar minn 1000 cellola kull mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                    |

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat fuq bażi tal-funzjoni tal-kliwi (ara “*Indeboliment Renali*”).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti f'terapija ta' doża wahda. F'pazjenti (inkluż popolazzjoni pedjatrika) b'funzjoni tal-kliewi indebolita li jkunu sejrin jirċievu aktar minn doża wahda ta' fluconazole, għandha tingħata doża inizjali ta' 50 sa 400 mg, fuq il-bażi tad-doża rakkomandata ta' kuljum għall-indikazzjoni. Wara din id-doża għolja tal-bidu, id-doża ta' kuljum (skont l-indikazzjoni) għandha tkun ibbażata fuq it-tabella li ġejja:

| <b><i>Tnehhija tal-kreatinina (ml/min)</i></b> | <b><i>Perċentwal tad-doża rakkomandata</i></b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| >50                                            | 100%                                           |
| ≤50 ( <i>ebda dijalizi</i> )                   | 50%                                            |
| <i>Dijalizi regolari</i>                       | 100% wara kull dijalizi                        |

Pazjenti li qed issirilhom dijalizi regolari għandhom jirċievu 100% tad-doża rakkomandata wara kull dijalizi; fil-ġranet meta ma ssirilhomx id-dijalizi, il-pazjenti għandhom jirċievu doża mnaqqsa skont it-tnehhija tal-kreatinina tagħhom.

#### *Indeboliment epatiku*

Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku, għalhekk fluconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, ma għandhiex tinqabeż doża massima ta' 400 mg kuljum.

Bhal f'infezzjonijiet simili fl-adulti, it-tul tal-kura huwa bbażat fuq ir-rispons kliniku u mijokoloġiku. Diflucan jingħata bħala doża wahda kuljum.

Għal pazjenti pedjatriki b'funzjoni renali indebolita, ara dożaġġ f'"*Indeboliment renali*". Il-farmakokinetiċi ta' fluconazole għadhom ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika b'insuffiċjenza renali (għal "Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom" li ta' spiss juru li l-kliewi primarjament ma żviluppawx biżżejjed, jekk jogħġbok ara hawn taht).

*Trabi tat-twelid, tfal li telqu jimxu u tfal (minn 28 jum sa 11-il sena):*

| <b><u>Indikazzjoni</u></b>                                                                                                               | <b><u>Požoloġija</u></b>                                      | <b><u>Rakkomandazzjonijiet</u></b>                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandidjażi mukożali                                                                                                                    | Doża inizjali: 6 mg/kg<br>Doża sussegwenti: 3 mg/kg<br>kuljum | Fl-ewwel jum tista' tintuża doża tal-bidu sabiex jintlaħqu livelli ta' stat f'iss aktar malajr |
| - Kandidjażi invażiva<br>- Meningite<br>kriptokokkali                                                                                    | Doża: 6 sa 12 mg/kg kuljum                                    | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                           |
| - Terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza. | Doża: 6mg/kg kuljum                                           | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                           |
| - Profilassi ta' <i>Candida</i> f'pazjenti immunokompromessi                                                                             | Doża: 3 sa 12 mg/kg kuljum                                    | Jiddependi fuq il-firxa u kemm iddum in-newtrogenja indotta (ara Požoloġija għall-adulti)      |

*Adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena):*

Jiddependi fuq il-piż u l-iżvilupp fil-pubertà, it-tabib ikun jehtieg jivvaluta liema pożoloġija (adulti jew tfal) tkun l-aktar xierqa. Tagħrif kliniku jindika li t-tfal inehhu aktar fluconazole milli ġie osservat fl-adulti. Doża ta' 100, 200 u 400 mg fl-adulti tikkorrespondi għal doża ta' 3, 6 u 12 mg/kg fi tfal sabiex tinkiseb espożizzjoni sistemika komparabbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu f'kandidjażi ġenitali fil-popolazzjoni pedjatrika għadha mhix stabbilita. Informazzjoni kurrenti dwar is-sigurtà disponibbli għal indikazzjonijiet oħra fit-tfal hija deskritta f'sezzjoni 4.8. Jekk il-kura għal kandidjażi ġenitali għall-adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena) tkun assolutament neċessarja, il-pożoloġija għandha tkun l-istess bħal tal-adulti.

*Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 27 jum):*

It-tfal tat-twelid inehhu fluconazole bil-mod.

Ftit hemm tagħrif farmakokinetiku biex jappoġġa din il-pożoloġija fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (ara sezzjoni 5.2).

| Grupp ta' età                                               | Pożoloġija                                                                                                          | Rakkomandazzjonijiet                                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 14 jum)       | Għandha tingħata l-istess doża mg/kg bħal dik tat-trabi, tfal li jkun għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 72 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 72 siegħa ma għandhiex tinqabeż |
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (minn 15 sa 27 jum) | Għandha tingħata l-istess doża mg/kg bħal dik tat-trabi, tfal li jkun għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 48 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 48 siegħa ma għandhiex tinqabeż |

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Diflucan jista' jingħata mill-halq jew permezz ta' infużjoni fil-vini, bil-metodu jiddependi fuq l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun hemm tibdil minn infużjoni fil-vini għall-metodu orali, jew *vice versa*, m'hemm hteġa li tinbidel id-doża ta' kuljum.

Diflucan jista' jittiehed kemm mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Għal struzzjoni dwar ir-rikostituzzjoni tat-trab għal sospensjoni orali, (ara sezzjoni 6.6). Is-sospensjoni rikostitwita sejra ttipprova sospensjoni toghma ta' laring bajda għal ofwajt wara rikostituzzjoni.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal sustanzi azole relatati, jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

L-għoti fl-istess waqt ta' terfenadine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkun qegħdin jingħataw Diflucan f'dozi multipli ta' 400 mg kuljum jew aktar skont ir-riżultati ta' studju dwar l-interazzjoni ta' dozi multipli. L-għoti flimkien ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 bħal cisapride, astemizole, pimozone, quinidine u erythromycin huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkun qegħdin jingħataw fluconazole (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Tinea capitis*

Kien hemm studji ta' fluconazole għat-trattament ta' *tinea capitis* fit-tfal. Dawn wrew li mhuwiex aktar superjuri għal griseofulvin u ir-rata ta' suċċess fuq kolli kienet anqas minn 20%. Għalhekk, Diflucan m'għandux jintuża għal *tinea capitis*.

#### *Cryptococcosis*

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' *cryptococcosis* f'siti ohra (e.ż. *cryptococcosis* fil-pulmun u fil-ġilda) hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet dwar id-doża.

#### Mikozi endemika profonda

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' forom ohra ta' mikozi endemika bħal *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* u *histoplasmosis* hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża.

#### Is-sistema renali

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

#### Is-sistema epatobiljari

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Diflucan gie assoċjat ma' każijiet rari ta' tossiċità epatika serja inkluż mewt, l-aktar f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi eżistenti serji. F'każ ta' epatossiċità assoċjata ma' fluconazole, ma għet osservata l-ebda relazzjoni ċara mad-doża totali ta' kuljum, it-tul tat-trattament, is-sess jew l-età tal-pazjent. L-epatossiċità minhabba fluconazole normalment kienet riversibbli meta twaqqfet il-kura.

Pazjenti li jkollhom riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura bi fluconazole għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. Il-pazjent għandu jkun avżat dwar sintomi li jindikaw effett serju fuq il-fwied (l-importanti huma astenja, anoressija, dardir persistenti, rimettar u suffeġra). Il-kura bi fluconazole għandu titwaqqaf minnufih u l-pazjenti għandhom jikkonsultaw it-tabib.

#### Is-sistema kardjovaskulari

Xi azoles, inkluż fluconazole, ġew assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QT fuq l-elettrokardjogramma. Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT u *torsades de pointes* f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Diflucan. Dawn ir-rapporti kienu jinkludu pazjenti morda serjament b'diversi fatturi ta' riskju li jfixxlu, bħal mard tal-qalb strutturali, anormalitajiet fl-elettroliti u kura konkonnittanti li setghu kienu kontributorji.

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi. L-amministrazzjoni flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 hija kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Halofantrine

Halofantrine intwera li jtawwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Għaldaqstant, l-użu konkonnittanti ta' fluconazole u halofantrine m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

#### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Il-pazjenti rarament żviluppaw reazzjonijiet esfoljattivi fil-ġilda, bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolozi epidermali tossika, waqt it-trattament bi fluconazole. Il-pazjenti li jkollhom l-AIDS huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw reazzjonijiet severi fil-ġilda għal bosta prodotti mediċinali. Jekk jiżviluppa xi raxx, li jista' jiġi assoċjat ma' fluconazole, f'pazjent ikkurat għal infezzjoni fungali superficjali, għandha titwaqqaf il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk pazjenti b'infezzjonijiet fungali invażivi/sistemiċi jiżviluppaw xi raxx, dawn għandhom ikunu sorveljati mill-qrib u fluconazole għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw leżjonijiet bl-*infafet* jew *eritema* multiforimi.

#### Sensittività eċċessiva

F'każijiet rari, għet irrapportata anafilassi (ara sezzjoni 4.3).

#### Ċitokromu P450

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur ta' CYP2C19. Pazjenti kkurati b'Diflucan li jkunu kkurati fl-istess waqt b'mediċini ta'

medda terapewtika żġhira metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu ssorveljati (ara sezzjoni 4.5).

#### Terfenadine

L-ġhoti ta' fluconazole f'dożi inqas minn 400 mg kuljum flimkien ma' terfenadine għandu jkun sorveljat sew (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Sustanzi mhux attivi

Diflucan trab għal sospensjoni orali fih sucrose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għal fructose, nuqqas ta' assorbiment ta' glucose/galactose u insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li ġejjin huwa kontra-indikat:

Cisapride: Kien hemm rapporti ta' avvenimenti kardijaċi inkluż *torsades de pointes* f'pazjenti li ngħataw fluconazole u cisapride flimkien. Studju kkontrollat sab li fluconazole 200 mg darba kuljum flimkien ma' cisapride 20 mg erba' darbiet kuljum irriżulta f'żieda konsiderevoli fil-livelli ta' cisapride fil-plażma u titwil tal-intervall tal-QTc. It-trattament konkomittanti bi fluconazole u cisapride huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Terfenadine: Minhabba l-okkorrenza ta' dizritmiji kardijaċi serji kkawżati mit-titwil tal-intervall tal-QTc f'pazjenti li kienu qeghdin jingħataw antifungali azole flimkien ma' terfenadine, saru studji dwar l-effetti ta' interazzjoni. Studju wiehed b'doża ta' 200 mg ta' fluconazole kuljum ma wriex titwil fl-intervall tal-QTc. Studju ieħor b'doża ta' 400 mg u 800 mg ta' fluconazole kuljum wera li fluconazole mehud f'doži ta' 400 mg kuljum jew aktar iżid b'mod konsiderevoli l-livelli ta' terfenadine fil-plażma meta jittiehed fl-istess waqt. L-użu kkombinat ta' fluconazole f'doži ta' 400 mg jew aktar ma' terfenadine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole f'doži iżgħar minn 400 mg kuljum ma' terfenadine għandu jkun sorveljat b'attenzjoni.

Astemizole: L-ġhoti konkomittanti ta' fluconazole ma' astemizole jista' jnaqqas it-tneħħija ta' astemizole. Iż-żieda li tirriżulta fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole tista' twassal għat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u astemizole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pimozide: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ġhoti konkomittanti ta' fluconazole ma' pimozide jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' pimozide. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pimozide tista' twassal għal titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u pimozide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Quinidine: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ġhoti konkomittanti ta' fluconazole ma' quinidine jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' quinidine. L-użu ta' quinidine ġie assoċjat mat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u quinidine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Erythromycin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u erythromycin għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u erythromycin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-medicini li ġejjin ma jistax ikun rakkomandat:

Halofantrine: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' halofantrine fil-plażma minhabba effett inibitorju fuq CYP3A4. L-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine għandu l-potenzjal li jżid ir-

riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-gharrieda minhabba l-qalb. Din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).

L-użu konkormittanti ta' dawn il-medicini li ġejjin iwassal għal prekawzjonijiet u aġġustamenti tad-doża:

L-effett ta' prodotti medicinali oħrajn fuq fluconazole

Rifampicin: L-użu konkormittanti ta' fluconazole u rifampicin irriżulta fi tnaqqis ta' 25% fl-AUC u f' *half-life* 20% iqsar ta' fluconazole. F'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw rifampicin fl-istess waqt, għandha tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' fluconazole.

Studji ta' interazzjoni urew li meta fluconazole orali jingħata mal-ikel, ma' cimetidine, ma' antaċidi jew wara irradjazzjoni shiha tal-ġisem għat-trapjant tal-mudullun, ma jsehh l-ebda indeboliment klinikament sinifikanti tal-assorbiment ta' fluconazole.

L-effett ta' fluconazole fuq prodotti medicinali oħrajn

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' ċitokromu P450 (CYP) isoenzima 2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19. Minbarra l-interazzjonijiet osservati/ddokumentati msemija hawn taht, hemm riskju ta' zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' komposti oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP2C9 u CYP3A4 mogħtija flimkien ma' fluconazole. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni meta jintużaw dawn il-kombinazzjonijiet u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati sew. L-effett ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' fluconazole ikompli għal 4-5 ijiem wara li titwaqqaf il-kura bi fluconazole minhabba l-*half-life* twila ta' fluconazole (ara sezzjoni 4.3).

Alfentanil: Waqt użu konkormittanti ma' fluconazole (400 mg) u alfentanil mogħti ġol-vina (20 µg/kg) f'voluntiera b'saħħithom, l-AUC<sub>10</sub> ta' alfentanil żdied bid-doppju, probabilmment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' alfentanil.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazole iżid l-effett ta' amitriptyline u ta' nortriptyline. 5-nortriptyline u/jew S-amitriptyline jistghu jitkejlu fil-bidu tat-terapija kkombinata u wara ġimgha. Id-doża ta' amitriptyline/nortriptyline għandha tiġi aġġustata, jekk ikun meħtieġ

Amphotericin B: L-ġhoti fl-istess waqt ta' fluconazole u amphotericin B fi ġrieden normali u immunosoppressi infettati ta' dawn ir-riżultati: effett żgħir antifungali addittiv fl-infezzjoni sistemika b'*C. albicans*, l-ebda interazzjoni fl-infezzjoni intrakranjali b'*Cryptococcus neoformans*, u antagoniżmu taż-żewġ medicini fl-infezzjoni sistemika b'*A. fumigatus*. Is-sinifikat kliniku tar-riżultati miksuba f'dawn l-istudji m'huwiex magħruf.

Antikoagulant: Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, bħal fil-każ ta' antifungali azole oħrajn, ġew irrapportati avvenimenti ta' fsada (tbengil, epistassi, fsada gastrointestinali, ematurja u melena), flimkien ma' zidiet fil-hin tal-protrombina f'pazjenti li ngħataw fluconazole flimkien ma' warfarin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole u warfarin il-hin ta' protrombina kien imtawwal sa darbtejn aktar, probabilmment minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' warfarin permezz ta' CYP2C9. F'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw antikoagulant tat-tip coumarin flimkien ma' fluconazole, il-hin tal-protrombina għandu jiġi ssorveljat b'attenzjoni. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' warfarin.

Benzodiazepines (ta' azzjoni qasira), i.e. midazolam, triazolam: Wara l-ġhoti orali ta' midazolam, fluconazole ikkawża zidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' midazolam u effetti psikomotorji. Meta fluconazole 200 mg ingħata flimkien ma' midazolam 7.5 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 3.7 u 2.2 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' midazolam rispettivament. Meta fluconazole 200 mg kuljum ingħata fl-istess waqt ma' triazolam 0.25 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 4.4 u 2.3 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' triazolam rispettivament. Effetti ta' triazolam aktar b'saħħithom u aktar fit-tul kienu osservati waqt trattament flimkien ma' fluconazole. Jekk tkun meħtieġa l-kura konkormittanti b'benzodiazepine f'pazjenti li jkunu qegħdin jiġu kkurati b'fluconazole, għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' benzodiazepine, u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bix-xieraq.

Carbamazepine: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' carbamazepine u giet osservata zieda fil-carbamazepine fis-serum ta' 30%. Hemm riskju ta' żvilupp ta' tossiċità minhabba carbamazepine. Jista' jkun mehtieg l-aġġustament tad-doża ta' carbamazepine skont il-kejl/l-effett tal-konċentrazzjonijiet.

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju: Ċerti antagonisti tal-kanali tal-kalċju (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil u felodipine) huma metabolizzati b'CYP3A4. Fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika tal-antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi.

Celecoxib: Waqt il-kura konkormittanti bi fluconazole (200 mg kuljum) u celecoxib (200 mg), is- $C_{max}$  u l-AUC ta' celecoxib żiedu bi 68% u 134%, rispettivament. Tista' tkun mehtieġa nofs id-doża ta' celecoxib meta kkombinat ma' fluconazole.

Cyclophosphamide: Kura kkombinata b'cyclophosphamide u fluconazole tirriżulta f'żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum. Il-kombinazzjoni tista' tintuża filwaqt li jiġi kkunsidrat aktar ir-riskju ta' żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum.

Fentanyl: Gie rrapportat każ wiehed fatali ta' intossikazzjoni ta' fentanyl possibilmint minhabba interazzjoni bejn fentanyl u fluconazole. Barra minn hekk, f'volontiera b'saħħithom, intwera li fluconazole ittardja b'mod sinifikanti t-tneħħija ta' fentanyl. Konċentrazzjoni għolja ta' fentanyl tista' twassal għal depressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati mill-qrib għal potenzjal ta' riskju ta' depressjoni respiratorja. Jista' jkun mehtieg l-aġġustament tad-doża ta' fentanyl.

Inibituri reductase HMG CoA: Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolizi jiżdied meta fluconazole jingħata flimkien ma' inibituri reductase HMG-CoA metabolizzati permezz ta' CYP3A4, bħal atorvastatin u simvastatin, jew permezz ta' CYP2C9, bħal fluvastatin. Jekk tkun mehtieġa kura konkormittanti, il-pazjent għandu jkun osservat għal sintomi ta' mijopatija u rabdomijolizi u l-kinase tal-kreatinina għandu jiġi sorveljat. L-inibituri reductase HMG-CoA għandhom jitwaqqfu jekk tkun osservata żieda notevoli fil-kinase tal-kreatinina jew jekk tigi dijanjostikata jew issuspettata xi mijopatija/rabdomijolizi.

Immunosuppressuri (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole iżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni u l-AUC ta' ciclosporin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole 200 mg kuljum u ciclosporin (2.7 mg/kg/jum) kien hemm żieda ta' 1.8 aktar fl-AUC ta' ciclosporin. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża billi titnaqqas id-doża ta' ciclosporin skont il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin.

Everolimus: Għalkemm ma ġiex studjat in vivo jew in vitro, fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fis-serum permezz ta' inibizzjoni ta' CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-plażma preżumibilmint billi jinibixxi l-metabolizmu ta' sirolimus permezz ta' CYP3A4 u P-glycoprotein. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża b'aġġustament tad-doża ta' sirolimus skont il-kejl tal-effett/tal-konċentrazzjoni.

Tacrolimus: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tacrolimus mogħti mill-halq sa 5 darbiet minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' tacrolimus permezz ta' CYP3A4 fl-intestini. Ma ġewx osservati bidliet farmakokinetiċi sinifikanti meta tacrolimus jingħata minn ġol-vini. Żieda fil-livelli ta' tacrolimus giet assoċjata ma' nefrotossiċità. Id-doża ta' tacrolimus mogħti mill-halq għandha titnaqqas skont il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus.

Losartan: Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' losartan għall-metabolit attiv tiegħu (E-31 74) li huwa responsabbli għall-parti l-kbira tal-antagonismu tar-riċettur tal-aġotensina II li jseħh waqt il-kura b'losartan. Il-pazjenti għandu jkollhom il-pessjoni tad-demmi tagħhom sorveljata kontinwament.

**Methadone:** Fluconazole jista' jtejjeb il-konċentrazzjoni ta' methadone fis-serum. Jista' jkun mehtieg l-aġġustament tad-doża ta' methadone.

**Mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni:** Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' flurbiprofen żdiedu bi 23% u 81%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' fluconazole meta mqabbel mal-ghoti ta' flurbiprofen wahdu. Bl-istess mod, is- $C_{max}$  u l-AUC tal-isomeru attiv farmakoloġikament [S-(+)-ibuprofen] żdiedu bi 15% u 82%, rispettivament, meta fluconazole ingħata flimkien ma' ibuprofen raċemiku (400 mg) meta mqabbel mal-ghoti ta' ibuprofen raċemiku wahdu.

Għalkemm ma ġiex studjat b'mod speċifiku, fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika ta' NSAIDs oħrajn li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 (eż. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hija rrakkomandata sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi u tossiċità relatati mal-NSAIDs. Jista' jkun mehtieg l-aġġustament tad-doża tal-NSAIDs.

**Phenytoin:** Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu epatiku ta' phenytoin. L-ghoti b'mod repetut fl-istess waqt ta' 200 mg fluconazole u 250 mg phenytoin mogħti ġol-vina, ikkawża żieda fl-AUC<sub>24</sub> ta' phenytoin b' 75% u f' $C_{min}$  b' 128%. Meta jingħataw flimkien, il-livelli ta' konċentrazzjoni ta' phenytoin fis-serum għandhom jiġu ssorveljati sabiex tiġi evitata t-tossiċità b'phenytoin.

**Prednisone:** Kien hemm rapport ta' każ li pazjent bil-fwied trapjantat ikkurat bi prednisone żviluppa insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta twaqqfet il-kura ta' tliet xhur bi fluconazole. It-twaqqif ta' fluconazole preżumibbilment ikkawża attività msahħa ta' CYP3A4 li wasslet għal żieda fil-metaboliżmu ta' prednisone. Pazjenti fuq kura fit-tul bi fluconazole u prednisone għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenali meta jitwaqqaf fluconazole.

**Rifabutin:** Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rifabutin fis-serum, li jwassal għal żieda fl-AUC ta' rifabutin sa 80%. Kien hemm rapporti ta' uveite f'pazjenti li ngħataw fluconazole u rifabutin flimkien. F'terapija kkombinata, għandhom jiġu kkunsidrati s-sintomi ta' tossiċità b'rifabutin.

**Saquinavir:** Fluconazole iżid l-AUC u is- $C_{max}$  ta' saquinavir b'madwar 50% u 55%, rispettivament minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu epatiku ta' saquinavir permezz ta' CYP3A4 u l-inibizzjoni ta' P-glycoprotein. L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir għada ma ġietx studjata u tista' tkun aktar b'saħħita. Jista' jkun mehtieg l-aġġustament tad-doża ta' saquinavir.

**Sulfonylureas:** Fluconazole intwera li jtawwal il-half-life fis-serum ta' sulfonylureas mogħtija mill-ħalq fl-istess waqt (eż., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) f'voluntiera b'saħħithom. Hija rakkomandata sorveljanza regolari taz-zokkor fid-demm u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq tad-doża ta' sulfonylurea waqt l-ghoti taż-żewġ mediċini.

**Theophylline:** Fi studju ta' interazzjoni kkontrollat bil-placebo, l-ghoti ta' fluconazole 200 mg għal 14-il jum irriżulta fi tnaqqis ta' 18% tar-rata ta' tnehhija medja ta' theophylline mill-plażma. Pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw doża għolja ta' theophylline jew li b'xi mod huma f'riskju akbar ta' tossiċità b'theophylline għandhom jiġu osservati għal sinjali ta' tossiċità b'theophylline waqt li jingħataw fluconazole. It-terapija għandha tinbidel jekk jiżviluppaw sinjali ta' tossiċità.

**Vinca alkaloids:** Għalkemm ma ġiex studjat, fluconazole jista' jżid il-livelli tal-vinca alkaloids (eż. vincristine u vinblastine) fil-plażma u jwassal għal newrotossiċità, li probabbilment hija dovuta għall-effett inibitorju fuq CYP3A4.

**Vitamina A:** Ibbażat fuq rapport ta' każ f'pazjent wiehed li kien qed jingħata kura kkombinata ta' *all-trans-retinoid acid* (forma aċida tal-vitamina A) u fluconazole, żviluppaw effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS (sistema nervuża ċentrali) fil-forma ta' psewdotumur *cerebri*, li għeb wara li twaqqfet il-kura bi fluconazole. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża iżda għandha titfakkar l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS.

**Voriconazole:** (inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4): L-ghoti fl-istess waqt ta' voriconazole mill-ħalq (400 mg Q12h għal ġurnata, mbagħad 200 mg Q12h għal 2.5 ġranet) u fluconazole mill-ħalq (400 mg

fl-ewwel ġurnata, mbagħad 200 mg Q24h għal 4 ġranet) lil 8 suġġetti maskili b'saħħithom irriżulta f'żieda f' $C_{max}$  u  $AUC_{\tau}$  ta' voriconazole b'medja ta' 57% (90% CI: 20%, 107%) u 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivament. Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma ġietx stabbilita. Huwa rakkomandat li avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole għandhom jiġu ssorveljati jekk voriconazole jintuża wara fluconazole.

Zidovudine: Fluconazole iżid is- $C_{max}$  u l- $AUC$  ta' zidovudine b'84% u b'74%, rispettivament, minhabba tnaqqis ta' madwar 45% fit-tnehhija orali ta' zidovudine. Il-*half-life* ta' zidovudine ittawlet ukoll b'madwar 128% wara terapija kkombinata bi fluconazole. Pazjenti li jingħataw din il-kombinazzjoni għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' zidovudine. Jista' jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-doża ta' zidovudine.

Azithromycin: Studju *open-label*, b'mod fortuwitu, *crossover* fi tliet modi f' 18-il suġġett b'saħħtu evalwa l-effett ta' doża orali waħda ta' 1200 mg ta' azithromycin fuq il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 800 mg ta' fluconazole kif ukoll l-effetti ta' fluconazole fuq il-farmakokinetika ta' azithromycin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn fluconazole u azithromycin.

Kontraċettivi orali: Saru żewġ studji farmakokinetiċi b'kontraċettivi orali kkombinat bl-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole. Ma kienx hemm effetti rilevanti fuq il-livell tal-ormoni fl-istudju b'50 mg ta' fluconazole, filwaqt li b'200 mg kuljum, l- $AUC$ s ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel żiedu b'40% u 24%, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole f'dawn id-dożi m'għandux ikollu effett fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali kkombinat.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Informazzjoni minn diversi mijiet ta' nisa tqal ikkurati b'dożi standard (<200 mg/kuljum) ta' fluconazole, mogħti bħala doża waħda jew ripetuta fl-ewwel erba' xhur, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu. Kien hemm rapporti ta' diversi anormalitajiet kongenitali (inkluż brakiċefalija, displasja tal-widnejn, fontanelle ta' quddiem kbira, tgħawwiġ tal-wirk u sinostosi radjo-umerali) fi trabi li l-ommijiet tagħhom kienu kkurati għal mill-inqas tliet xhur jew aktar b'dożi għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal *coccidioidomycosis*. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti m'hijiex ċara.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fluconazole f'dożi standard u f'kuri għal żmien qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Fluconazole f'dożi għoljin u/jew fi skedi twal ma għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'każijiet ta' infezzjonijiet li jkun ta' theddida għall-hajja.

##### Treddigh

Fluconazole jgħaddi fil-halib tas-sider sabiex jilhaq konċentrazzjonijiet iżgħar minn dawk fil-plażma. It-treddigh jista' jibqa' jsir wara użu wiehed ta' doża standard ta' 200 mg fluconazole jew inqas. It-treddigh m'huwix rakkomandat wara użu ripetut jew wara dożi għoljin ta' fluconazole.

##### Fertilità

Fluconazole ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3)

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Diflucan fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' sturdament jew aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) waqt li jkun qegħdin jiehdu Diflucan u għandhom jingħataw il-parir li ma jsuqux jew ma jhaddmux magni jekk ikollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti ( $>1/10$ ) kienu uġiħ ta' ras, uġiħ fl-addome, dijareja, nawsja, rimettar, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm u raxx.

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati u rrapportati waqt il-kura b'Diflucan fil-frekwenzi li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ); rari ħafna ( $<1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                  | Komuni                                                                                                                                                                   | Mhux komuni                                                                                                | Rari                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika          |                                                                                                                                                                          | Anemija                                                                                                    | Agranuloċitozi, lewkopenja, tromboċitopenja, newtopenja                                                                                                                                                                   |
| Disturbi fis-sistema immuni                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            | Anafilassi                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni           |                                                                                                                                                                          | Nuqqas fl-aptit                                                                                            | Iperkolesterolimja, ipertrigliceridemija, ipokalemija                                                                                                                                                                     |
| Disturbi psikjatriċi                               |                                                                                                                                                                          | Nghas, insomnja                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | Uġiħ ta' ras                                                                                                                                                             | Aċċessjonijiet, parestesija, sturdament, bidliet fit-toġhma                                                | Rogħda                                                                                                                                                                                                                    |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika     |                                                                                                                                                                          | Vertigo                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-qalb                                  |                                                                                                                                                                          |                                                                                                            | Torsade de pointes (ara sezzjoni 4.4), titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   |
| Disturbi gastro-intestinali                        | Uġiħ fl-addome, rimettar, dijarea, nawsja                                                                                                                                | Stitikezza, dispepsja, gass fl-istonku, ħalq xott                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | Żieda fl-alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda fl-aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda tal-alkaline phosphatase fid-demm (ara sezzjoni 4.4) | Kolestasi (ara sezzjoni 4.4), suffejra (ara sezzjoni 4.4), żieda fil-bilirubin (ara sezzjoni 4.4)          | Insuffiċjenza epatika (ara sezzjoni 4.4), nekrozi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4), epatite (ara sezzjoni 4.4), ħsara epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4)                                                                  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Raxx (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                  | Fegġa ta' raxx minħabba l-medicina (ara sezzjoni 4.4), urtikarja (ara sezzjoni 4.4), ħakk, żieda fl-għaraq | Nekrozi tossika tal-ġilda, (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu ta' Stevens-Johnson (ara sezzjoni 4.4), pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (ara sezzjoni 4.4), dermatite esfoljattiva, anġjoedema, edema fil-wiċċ, alopeċja |
| Disturbi muskolu-                                  |                                                                                                                                                                          | Mijalgja                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                               |  |                             |  |
|---------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|
| <b>skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>                    |  |                             |  |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |  | Gheja, telqa, astenja, deni |  |

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell u l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet fil-laboratorju rreġistrati waqt provi kliniċi pedjatriċi, li ma jinkludux l-indikazzjoni għal kandidjaġi ġenitali, huma simili għal dawk li jidhru fl-adulti.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'Diflucan u magħhom ġew irrapportati allucinazzjonijiet u mġiba paranojja.

F'każ ta' doża eċċessiva, tista' tkun meħtieġa kura sintomatika (b'miżuri ta' appoġġ u tbatil tal-istonku jekk ikun meħtieġ).

Fluconazole fil-parti l-kbira jitneħħa fl-awrina; dijurezi ta' volum sfurzata aktarx li żżid ir-rata ta' tneħħija. Sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat tnaqqas il-livelli fil-plażma b'madwar 50%.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

#### Klassifikazzjoni ATC

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivattivi triazole, Kodiċi ATC: J02AC01.

#### Metodu ta' azzjoni

Fluconazole huwa sustanza antifungali triazole. Il-metodu ta' azzjoni ewlieni tiegħu huwa l-inibizzjoni taċ-ċitokromu fungali P-450 permezz ta' *14 alpha-lanosterol demethylation*, pass essenzjali fil-bijosinteżi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni ta' *14 alpha-methyl sterols* tikkorrispondi mat-telf sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u tista' tkun responsabbli għall-attività antifungali ta' fluconazole. Fluconazole intwera li huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P-450 milli għal diversi sistemi mammiferi tal-enzimi taċ-ċitokromu P-450.

Fluconazole 50 mg kuljum mogħti għal 28 jum intwera li ma jaffettwax il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tat-testosterone fl-irġiel jew il-koncentrazzjoni ta' steroidi fin-nisa ta' età li jkollhom it-tfal. Fluconazole 200 mg sa 400 mg kuljum m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq livelli ta' steroidi endoġeni jew fuq ir-reazzjoni stimulata mill-ACTH f'voluntiera rġiel b'saħħithom. Studji ta' interazzjoni b'antipyrine jindikaw li doża waħda jew doži multipli ta' fluconazole 50 mg ma jaffettwawx il-metabolizmu tiegħu.

#### Suxxettibbiltà in vitro

*In vitro*, fluconazole juri attività antifungali kontra l-ispeċijiet ta' *Candida* l-aktar komuni klinikament (inklużi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* turi medda wiesgħa ta' suxxettibbiltà filwaqt li *C. krusei* hija reżistenti għal fluconazole.

Fluconazole juri wkoll attività in vitro kontra *Cryptococcus neoformans* u *Cryptococcus gattii* kif ukoll il-fungi endemiċi *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* u *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Ir-relazzjoni FK/FD

Fi studji fuq l-annimali, hemm korrelazzjoni bejn il-valuri MIC u l-effikaċja kontra mikozi sperimentali minhabba *Candida* spp. Fi studji kliniċi, hemm relazzjoni lineari ta' kważi 1:1 bejn l-

AUC u d-doża ta' fluconazole. Hemm ukoll relazzjoni diretta għalkemm mhux perfetta bejn l-AUC jew doża u reazzjoni klinika ta' suċċess ta' kandidjożi orali u sa ċertu punt inqas ta' kandidemja għall-kura. Bl-istess mod, il-kura hija inqas probabbli għall-infezzjonijiet ikkawżati minn razez b'MIC oghla ta' fluconazole.

#### Mekkaniżmu(i) ta' rezistenza

*Candida* spp żviluppaw għadd ta' mekkaniżmi ta' rezistenza għas-sustanzi antifungali azole. Razez fungali li żviluppaw xi wiehed jew aktar minn dawn il-mekkaniżmi ta' rezistenza huma magħrufin li juru konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (*minimum inhibitory concentrations* – MICs) għoljin għal fluconazole li jaffettwa b'mod avvers l-effikaċja *in vivo* u dik klinika.

Kien hemm rapporti ta' superinfezzjoni bi speċijiet ta' *Candida* minbarra *C. albicans*, li naturalment spiss ma jkunux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*). Każijiet bħal dawn ikunu jehtiegu kura antifungali alternattiva.

#### Il-breakpoints (skont il-EUCAST)

Skont l-analiżi ta' informazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD), is-suxxettibbiltà *in vitro* u r-reazzjoni klinika EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) – Il-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-suxxettibbiltà antimikrobjali-Sottokumitat dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antifungali) stabbilixxa *breakpoints* għal fluconazole għall-ispeċijiet *Candida* (EUCAST Dokument razzjonali għal Fluconazole (2007)-verżjoni 2). Dawn ġew maqsuma fi *breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet; li ġew stabbiliti primarjament fuq il-baži ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi, u *breakpoints* relatati mal-ispeċijiet għal daww l-ispeċijiet li huma assoċjati l-aktar mal-infezzjoni fil-bniedem. Dawn il-*breakpoints* jingħataw fit-tabella hawn taht:

| <i>Antifungali</i> | <i>Breakpoints relatati mal-ispeċijiet (S&lt;/R&gt;)</i> |                         |                       |                             |                           | <i>Breakpoints mhux relatati mal-ispeċijiet<sup>A</sup></i><br><i>S&lt;/R&gt;</i> |
|--------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <i>Candida albicans</i>                                  | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                                                   |
| <i>Fluconazole</i> | 2/4                                                      | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                                               |

S = Suxxettibbli, R = Reżistenti

A. = *Breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet ġew stabbiliti primarjament fuq il-baži ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi. Dawn jintużaw biss għal organizmi li m'għandhomx *breakpoints* speċifiċi.

-- = L-ittestjar tas-suxxettibbiltà mhux rakkomandat minhabba li l-ispeċi hija mira fqira għall-kura b'din il-medicina.

IE = M'hemmx bizzejjed provi li l-ispeċi inkwistjoni hija mira tajba għall-kura b'din il-medicina.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole huma simili wara l-ghoti minn ġol-vini jew mill-halq.

#### Assorbiment

Wara għoti mill-halq, fluconazole jiġi assorbit sew, u l-livelli fil-plażma (u l-bijodisponibbiltà sistemika) ikunu oghla minn 90% tal-livelli miksuba wara l-ghoti minn ġol-vini. L-assorbiment orali m'huwix affettwat bit-tehid tal-ikel fl-istess waqt. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat sajjem isehhu bejn 0.5 u 1.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma proporzjonati għad-doża. Livelli ta' disghin fil-mija fi stat fiss jintlahqu sar-4-5 jum b'doži multipli ta' doża wahda kuljum. L-ghoti ta' doża inizjali għolja (fl-1 jum) ta' darbtejn id-doża normali ta' kuljum tippermetti li l-livelli fil-plażma jaslu għal livelli ta' madwar 90% fi stat fiss sat-2 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni joqrob l-ilma totali tal-ġisem. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx (11-12%).

Fluconazole jikseb penetrazzjoni tajba fil-fluwidi tal-ġisem kollha studjati. Il-livelli ta' fluconazole fil-bżieq u l-isputum huma simili għal-livelli fil-plażma. F'pazjenti b'meningite fungali, il-livelli ta' fluconazole fis-CSF huma madwar 80% tal-livelli fil-plażma korrispondenti.

Koncentrazzjoni għolja ta' fluconazole fil-ġilda, oġġla mill-koncentrazzjonijiet fis-serum, jinkisbu fl-istratum corneum, fl-epidermis-dermis u fl-għaraq tal-eccrine. Fluconazole jakkumula fl-istratum corneum. F'doża ta' 50 mg darba kuljum, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole wara 12-il jum kienet ta' 73 µg/g u 7 ijiem wara l-waqfien tat-trattament il-koncentrazzjoni kienet għadha 5.8 µg/g. Fid-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 150 mg, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fl-istratum corneum fis-7 jum kienet ta' 23.4 µg/g u 7 ijiem wara t-tieni doża kienet għadha 7.1 µg/g.

Il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fid-dwiefer wara 4 xhur minn dożagġ ta' 150 mg darba f'ġimgħa kienet ta' 4.05 µg/g fi dwiefer b'saħħithom u 1.8 µg/g fi dwiefer morda; u, fluconazole kien għadu jista' jitkejjel f'kampjuni ta' dwiefer 6 xhur wara t-tmien tal-kura.

### Bijotrasformazzjoni

Fluconazole huwa metabolizzat biss sa ċertu punt. Minn doża radjuattiva, 11% biss jitneħħa f'għamla mibdula fl-awrina. Fluconazole huwa inibitur selettiv tal-isożimi CYP2C9 u CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19.

### Tneħħija

Il-half-life ta' tneħħija mill-plażma għal fluconazole hija ta' madwar 30 siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija renali, b'madwar 80% tad-doża mogħtija tidher fl-awrina bħala medicina mhux mibdula. It-tneħħija ta' fluconazole hija proporzjonali mat-tneħħija tal-kreatinina. M'hemmx evidenza ta' metaboliti jiċċirkolaw.

Il-half-life twil ta' tneħħija mill-plażma jipprovdni l-baži għall-kura b'doża wahda għall-kandidjaži vaginali, dożar ta' darba kuljum u ta' darba fil-ġimgħa għal indikazzjonijiet oħrajn.

### Farmakokinetika fl-indeboliment renali

F'pazjenti b'insufficjenza renali severa, (GFR < 20 ml/min) il-half-life żdiedet minn 30 sa 98 siegħa. Għalhekk, jehtieg tnaqqis tad-doża. Fluconazole jitneħħa bl-emodjalizi u sa ċertu punt inqas permezz ta' dijalizi peritoneali. Wara sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat, madwar 50% ta' fluconazole jitneħħa mid-demm.

### Farmakokinetika fit-tfal

Informazzjoni farmakokinetika giet evalwata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża wahda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-informazzjoni minn studju minnhom ma setgħetx tiġi interpretata minhabba bidliet fis-sekwenza tal-formulazzjoni matul l-istudju. Informazzjoni oħra kienet disponibbli minn studju ta' użu b'kompassjoni.

Wara l-ġhoti ta' 2-8 mg/kg fluconazole lil tfal ta' bejn id-9 xhur u l-15-il sena, instab AUC ta' madwar 38 µg·h/ml għal kull 1 mg/kg unitajiet ta' doża. Il-half-life medja ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma kienet tvarja bejn il-15 u t-18-il siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni kien ta' madwar 880 ml/kg wara doži multipli. Half-life oġġla ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma ta' madwar 24 siegħa instabet wara doża wahda. Dan huwa simili għall-half-life ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma wara għotja wahda ta' 3 mg/kg i.v. lil tfal ta' bejn 1 l-il jum -1 l-il xahar. Il-volum ta' distribuzzjoni f'dan il-grupp ta' età kien ta' madwar 950 ml/kg.

L-esperjenza bi fluconazole fit-trabi hija limitata għal studji farmakokinetiċi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-età medja fl-ewwel doża kienet ta' 24 siegħa (medda ta' 9-36 siegħa) u l-piż medju fit-twelid kien ta' 0.9 kg (medda ta' 0.75-1.10 kg) għal 12-il tarbija li twieldu qabel iż-żmien ta' ġestazzjoni medja ta' madwar 28 ġimgħa. Seba' pazjenti lestew il-protokoll; ingħataw massimu ta' hames infużjonijiet minn

gol-vini ta' 6 mg/kg ta' fluconazole kull 72 siegħa. Il-*half-life* medja (siegħat) kienet 74 (medda ta' 44-185) fl-1 jum li naqset, mal-hin għal medja ta' 53 (medda ta' 30-131) fis-7 jum u 47 (medda ta' 27-68) fit-13-il jum. Iż-żona taht il-kurva (mikrogramm.h/ml) kienet 271 (medda ta' 173-385) fl-1 jum u żdiedet b'medja ta' 490 (medda ta' 292-734) fis-7 jum u naqset b'medja ta' 360 (medda ta' 167-566) fit-13-il jum. Il-volum ta' distribuzzjoni (ml/kg) kien ta' 1183 (medda ta' 1070-1470) fl-1 jum u żdiedet, mal-hin, għal medja ta' 1184 (medda ta' 510-2130) fis-7 jum u 1328 (medda ta' 1040-1680) fit-13-il jum.

#### Farmakokinetika fl-anzjani

Sar studju farmakokinetiku fi 22 suġġett, ta' 65 sena jew aktar li ngħataw doża orali waħda ta' 50 mg ta' fluconazole. Għaxra minn dawn il-pazjenti kienu qegħdin jingħataw dijuretiċi fl-istess waqt. Is- $C_{max}$  kien 1.54 µg/ml u seħħ 1.3 siegħat wara d-doża. L-AUC medju kien ta'  $76.4 \pm 20.3$  µg·h/ml, u l-*half-life* terminali medju kien ta' 46.2 siegħat. Dawn il-valuri ta' parametri farmakokinetiċi huma oghla mill-valuri analogi rrapportati għal voluntiera rġiel żgħażaġħ normali. L-ghoti fl-istess waqt ta' dijuretiċi ma bidilx b'mod sinifikanti l-AUC jew is- $C_{max}$ . Barra minn hekk, it-tnehhija tal-kreatinina (74 ml/min), il-perċentwal ta' mediċina rkuprat mhux mibdul fl-awrina (0-24 siegħa, 22%) u l-istimi ta' tnehhija renali ta' fluconazole (0.124 ml/min/kg) għall-anzjani kienu ġeneralment aktar baxxi minn dawk ta' voluntiera aktar żgħar. Għalhekk, il-bidla tad-dispożizzjoni ta' fluconazole fl-anzjani tidher li hija relatata ma' funzjoni renali mnaqqsa karatteristika ta' dan il-grupp.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

L-effetti fi studji mhux kliniċi ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni tal-bniedem, fatt li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

#### Karċinogenesi

Fluconazole ma wera l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fil-ġrieden u l-firien ikkurati mill-halq għal 24 xahar f'dozi ta' 2.5, 5, jew 10 mg/kg/jum (madwar 2-7 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem). Il-firien irġiel ikkurati b'5 u 10 mg/kg/jum kellhom aktar inċidenza ta' adenomi epatoċellulari.

#### Tossiċità riproduttiva

Fluconazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa kkurati mill-halq b'dozi ta' kuljum ta' 5, 10, jew 20 mg/kg jew b'dozi parenterali ta' 5, 25, jew 75 mg/kg.

Ma kienx hemm effetti fuq il-fetu f'5 jew 10 mg/kg; ġew osservati varjanti anatomiċi fil-fetu (kustilji supernumerarji, dilazzjoni tal-pelvi renali) u dewmien fl-ossifikazzjoni f'25 u 50 mg/kg u dozi oghla. F'dozi li jvarjaw minn 80 mg/kg sa 320 mg/kg żdiedet il-mewt tal-embriju fil-firien u l-anormalitajiet fil-fetu kienu jinkludu kustilji mmewġa, palat mixquq, u ossifikazzjoni anormali tal-kranju u tal-wiċċ. Il-bidu tal-hlas ittardja xi ftit b'20 mg/kg mill-halq u ġew osservati distoċja u titwil tal-hlas f'xi ftit nisa b'20 mg/kg u 40 mg/kg minn gol-vini. Id-disturbi fil-hlas kienu riflessi b'żieda żgħira fl-ghadd ta' frieħ li twieldu mejta u tnaqqis fis-sopravvivenza tal-frieħ f'dawn il-livelli ta' dozi. Dawn l-effetti fuq il-hlas huma konsistenti mal-karatteristika ta' tnaqqis tal-estrogenu speċifika għall-ispeċi prodott permezz ta' dozi għoljin ta' fluconazole. Bidla fl-ormoni bħal din ma ġietx osservata f'nisa kkurati bi fluconazole (ara sezzjoni 5.1).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sucrose  
Silica, kollojdali anidru  
Titanium dioxide (E171)  
Gomma Xantham  
Sodium citrate  
Citric acid anidruż  
Sodium benzoate  
Togħma tal-laring naturali (fih żejt tal-laring u maltodextrin)

## 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

It-trab għal sospensjoni orali jdum tajjeb 24 xahar.

Is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 ġurnata.

Sospensjoni rikostitwita: Ahżen f'temperatura taht 30°C, tagħmilhiex fil-friza.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Trab għal sospensjoni orali 10 mg/ml u 40 mg/ml (flixxun ta' 60 ml): Ahżen f'temperatura taht 25°C.

Trab għal sospensjoni orali 10 mg/ml (flixxun ta' 175 ml): Ahżen f'temperatura taht 25°C.

Żomm il-flixxun magħluq sew.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħżin tal-prodott mediċinali rikostitwit, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-politilene ta' densità għolja (HDPE) ta' 60 ml jew ta' 175 ml b'tapp tal-plastik reżistenti għat-tfal jew b'għeluq tal-aluminju b'kamin kontinwu li fih trab abjad jew ofwajt għal sospensjoni orali li jipprovdi sospensjoni toġhma tal-laring bajda għal ofwajt wara rikostituzzjoni.

Diflucan u l-ismijiet assoċjati 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali:

Flixxun ta' 60 ml li fih 24.4 g ta' trab għal sospensjoni orali. Wara rikostituzzjoni, il-volum tas-sospensjoni huwa 40 ml, li jipprovdi volum użabbli ta' 35 ml.

Flixxun ta' 175 ml li fih 67.1 g ta' trab għal sospensjoni orali. Wara rikostituzzjoni, il-volum tas-sospensjoni huwa 110 ml, li jipprovdi volum użabbli ta' 100 ml.

Diflucan u l-ismijiet assoċjati 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali:

Flixxun ta' 60 ml li fih 24.4 g ta' trab għal sospensjoni orali. Wara rikostituzzjoni, il-volum tas-sospensjoni huwa 40 ml, li jipprovdi volum użabbli ta' 35 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Mgħarfa tal-kejl ta' 5 ml u/jew siringa mmarkata ta' 5 ml b'adapter tal-flixxun li jintgħafas 'il ġewwa jistgħu jiġu pprovduti wkoll mal-flixxun ta' 60 ml.

Tazza tal-kejl hija pprovduta mal-flixxun ta' 175 ml.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

### Struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni:

Is-sospensjoni rikostitwita sejra ttipprovdi sospensjoni toġhma ta' laring bajda għal ofwajt wara rikostituzzjoni.

Għall-flixxun ta' 60 ml:

1. Taptap il-flixxun biex terhi t-trab.
2. Żid kwantità żgħira ta' ilma naturali u hawwad bis-saħħa. Żid l-ilma sal-livell immarkat fuq il-flixxun (dan jikkorresponди għal zieda ta' 24 ml ta' ilma)
3. Hawwad sew għal minuta jew tnejn biex tikseb sospensjoni omogena.
4. Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 jum).

Għall-flixxun ta' 175 ml: (Japplika biss jekk jinbiegħ f'pajjiżek)

1. Taptap il-flixxun biex terhi t-trab.
2. Kejjel 66 ml ta' ilma naturali u żid l-ilma mal-flixxun.

3. Hawwad sew ghal minuta jew tnejn biex tikseb sospensjoni omogġenja.
4. Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 jum).

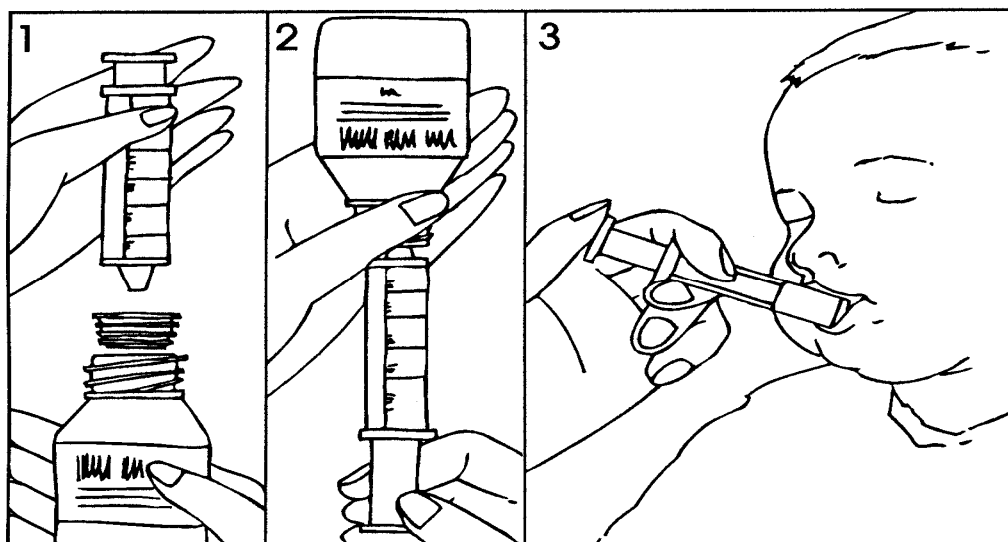
Istruzzjonijiet għall-użu:

Hawwad il-flixxun magħluq tas-sospensjoni rikostitwita qabel kull użu.

Istruzzjonijiet għall-użu tas-siringa pedjatrika: Japplika biss jekk jinbiegħ f'pajjiżek

Hawwad tajjeb is-sospensjoni lesta.

1. Iftaħ il-flixxun (tapp tas-sigurtà);
2. Dahhal l-adapter imwagħhal mas-siringa fl-ghonq tal-flixxun (1, 2 – ara Figura 1);
3. Aqleb il-flixxun bis-siringa ta' taht fuq u iġbed il-kwantità ta' sospensjoni li qallek it-tabib (Figura 2). Il-marki fuq is-siringa huma f'ml.
- Id-doża massima ta' kuljum għal adult ma għandhiex tinqabeż fi tfal (ara sezzjoni 4.2)
4. Nehhi s-siringa mill-flixxun;
5. Għal tfal iżgħar, il-prodott mediċinali jista' jingħata direttament fil-halq mis-siringa. It-tfal għandhom jibqgħu weqfin meta jkunu qed jingħataw il-mediċina. Ipponta s-siringa għol-hadd; battal is-sospensjoni bil-mod f'halq it-tifel/tifla (Figura 3). Għal tfal akbar, is-sospensjoni tista' titpogġa f'mgħarfa u tinxtorob mit-tifel/tifla.
6. Lahlah is-siringa wara l-użu.
7. Aghlaq il-flixxun bit-tapp tas-sigurtà; l-adapter jibqa' mal-ghonq tal-flixxun.



Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

Kull sospensjoni li jibqa' għandha tintrema fi żmien 28 mir-rikostituzzjoni.

## 7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Sabiex timentela mill-pajjiż]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Sabiex timentela mill-pajjiż].

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {isem tal-SM/Aġenzija}

[Sabiex timentela mill-pajjiż].

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 2 mg/ml soluzzjoni għal infużjoni  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull soluzzjoni ta' 25 ml għal infużjoni fiha 50 mg fluconazole.  
Kull soluzzjoni ta' 50 ml għal infużjoni fiha 100 mg fluconazole.  
Kull soluzzjoni ta' 100 ml għal infużjoni fiha 200 mg fluconazole.  
Kull soluzzjoni ta' 200 ml għal infużjoni fiha 400 mg fluconazole.

Kull ml fih 2 mg ta' fluconazole.

Sustanza mhux attiva: kull ml fih ukoll 9 mg sodium chloride (ekwivalenti għal 0.154 mmol sodium)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għal infużjoni

Soluzzjoni ċara, bla kulur mingħajr ebda frak jidher.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Diflucan huwa indikat għall-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara sezzjoni 5.1).

Diflucan huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta':

- Meningite kriptokokkali (ara sezzjoni 4.4).
- *Coccidioidomycosis* (ara sezzjoni 4.4).
- Kandidjaži invażiva.
- Kandidjaži mukożali inkluż kandidjaži orofaringeali, esofageali, kandidurja u kandidjaži mukokutanja kronika.
- Kandidjaži atrofika orali kronika (ħalq misluħ fid-dentatura) jekk l-iġjene tas-snien jew kura topika ma jkunux biżżejjed.

Diflucan huwa indikat fl-adulti għal profilassi ta':

- Rikadenza ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza.
- Rikadenza ta' kandidjaži orofaringeali jew esofageali f'pazjenti infettati bl-HIV li għandhom riskju kbir li jesperjenzaw rikadenza.
- Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtropenja fit-tul (bħal pazjenti b'kundizzjonijiet ematologiċi malinni li qed jirċievu l-kimoterapija jew pazjenti li qed jirċievu Trapjant taċ-Celluli Staminali Ematopojetici (ara sezzjoni 5.1)

Diflucan huwa indikat fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu, tfal u adoloxxenti li għandhom minn 0 sa 17-il sena:

Diflucan jintuża għall-kura ta' kandidjaži mukożali (orofaringeali, esofageali), kandidjaži invażiva u meningite kriptokokkali u l-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti immunokompromessi.

Diflucan jista' jintuza bhala terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura tista' tinbeda qabel ma jkun magħrufin ir-riżultati tal-ikkultura u studji oħrajn tal-laboratorju; madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jkun disponibbli, il-kura ta' kontra l-infezzjoni għandha tiġi aġġustata bix-xieraq.

Il-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' antifungali għandha tiġi kkunsidrata.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Pożoloġija

Id-doża għandha tkun ibbażata fuq in-natura u s-severità tal-infezzjoni fungali. Il-kura ta' infezzjonijiet li jehtieġu dozi multipli għandha titkompla sakemm il-parametri kliniċi jew it-testijiet tal-laboratorju jindikaw li l-infezzjoni fungali attiva tkun għebet. Perjodu ta' kura inadegwat jista' jwassal għar-rikorrenza tal-infezzjoni attiva.

### Adulti:

| Indikazzjonijiet    | Pożoloġija                                                                                                              | Tul tal-Kura                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cryptococcosis      | - Kura ta’ meningite kriptokokkali                                                                                      | Doża inizjali gholja: 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 200 mg sa 400 mg kuljum | Normalment huwa għallinqas 6 sa 8 ġimgħat.<br>F’infezzjonijiet ta’ theddid għall-hajja, id-doża ta’ kuljum tista’ tiżdied sa 800 mg                                                                                                              |
|                     | - Kura ta’ manteniment sabiex jimpedixxi rikaduta ta’ meningite kriptokokkali f’pazjenti b’riskju għoli ta’ rikorrenza. | Doża sussegwenti: 200 mg kuljum                                                            | Indefinit b’doża ta’ kuljum ta’ 200 mg                                                                                                                                                                                                           |
| Coccidioidomycosis  |                                                                                                                         | 200 mg sa 400 mg                                                                           | 11-il xahar sa 24 xahar jew iktar jiddependi fuq il-pazjent. 800 mg kuljum tista’ tiġi kkunsidrata għal xi infezzjonijiet u b’mod speċjali għal mard meningeali                                                                                  |
| Kandidjażi invażiva |                                                                                                                         | Doża inizjali gholja: 800 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 400 mg kuljum           | Tul tal-kura: mar-rispons kliniku. B’mod ġenerali, it-tul tal-kura rakkomandat għal kandidemija huwa ta’ ġimagħtejn wara l-ewwel riżultat ta’ kultura tad-demmm negattiva u wara l-ghajbien tas-sinjali u sintomi attribwibbli għal kandidemija. |

|                                                                                                                             |                                  |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kura ta' kandidjaži mukożali</b>                                                                                         | - Kandidjaži orofaringeali       | Doża inizjali gholja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum | 7 sa 21 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistghu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju                                                                      |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali          | Doża inizjali gholja: 200 mg sa 400 mg fl-ewwel Ġurnata<br>Doża sussegwenti: 100 mg sa 200 mg kuljum | 14 sa 30 jum (sakemm il-kandidjaži orofaringeali tibda tmur għall-ahjar). Jistghu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju                                                                     |
|                                                                                                                             | - Kandidurja                     | 200 mg sa 400 mg kuljum                                                                              | 7 sa 21 jum. Jistghu jintużaw perjodi itwal f'pazjenti b'funzjoni immuni kompromessa b'mod serju.                                                                                                                                 |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži atrofika kronika    | 50 mg kuljum                                                                                         | 14-il jum                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži mukokutanja kronika | Doża: 50 mg sa 100 mg kuljum                                                                         | Sa 28 jum. Perjodi itwal jiddependi jew fuq is-severità tal-infezzjoni jew fuq kompromizzazzjoni immuni u infezzjoni bażi                                                                                                         |
| <b>Prevenzjoni ta' rikaduta ta' kandidjaži mukożali f'pazjenti infettati bl-HIV b'riskju għoli li jesperjenzaw rikaduta</b> | - Kandidjaži orofaringeali       | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                              | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                             | - Kandidjaži esofageali          | 100 mg sa 200 mg kuljum jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa                                              | Perjodu indefinit għal pazjenti b'suppressjoni tal-immunità kronika                                                                                                                                                               |
| <b>Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtropenja fit-tul</b>                                             |                                  | 200 mg sa 400 mg                                                                                     | Il-kura għandha tinbeda bosta jiem qabel il-feġġa mistennija ta' newtropenja u għandha tkompli għal 7 ijiem wara l-irkupru minn newtropenja wara li l-għadd ta' newtrofili jizdied aktar minn 1000 cellola kull mm <sup>3</sup> . |

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Id-dożagġ għandu jiġi agġustat fuq bażi tal-funzjoni tal-kliwi (ara “*Indeboliment Renali*”).

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti f'terapija ta' doża wahda. F'pazjenti (inkluż popolazzjoni pedjatrika) b'funzjoni tal-kliwi indebolita li jkunu sejrin jirċievu aktar minn doża wahda ta' fluconazole, għandha tingħata doża tal-bidu ta' 50 mg sa 400 mg, fuq il-bażi tad-doża rakkomandata ta' kuljum għall-indikazzjoni. Wara din id-doża għolja tal-bidu, id-doża ta' kuljum (skont l-indikazzjoni) għandha tkun ibbażata fuq it-tabella li ġejja:

| <b>Tnehhija tal-Kreatinina (ml/min)</b> | <b>Perċentwal tad-doża rakkomandata</b> |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| >50                                     | 100%                                    |
| ≤50 (ebda dijalizi)                     | 50%                                     |
| Dijalizi regolari                       | 100% wara kull dijalizi                 |

Pazjenti li qed issirilhom dijalizi regolari għandhom jirċievu 100% tad-doża rakkomandata wara kull dijalizi; fil-ġranet meta ma ssirilhomx id-dijalizi, il-pazjenti għandhom jirċievu doża mnaqqsa skont it-tnehhija tal-kreatinina tagħhom.

#### *Indeboliment Epatiku*

Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku, għalhekk fluconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjoni pedjatrika:

Fil-popolazzjoni pedjatrika, ma għandhiex tinqabeż doża massima ta' 400 mg kuljum.

Bhal f'infezzjonijiet simili fl-adulti, it-tul tal-kura huwa bbażat fuq ir-rispons kliniku u mijokologiku. Diflucan jingħata bhala doża wahda kuljum.

Għal pazjenti pedjatriki b'funzjoni renali indebolita, ara dożaġġ f'"Indeboliment renali". Il-farmakokinetiċi ta' fluconazole għadhom ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika b'insuffiċjenza renali (għal "Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom" li ta' spiss juru li l-kliwi primarjament ma żviluppawx biżżejjed, jekk jogħġbok ara hawn taht).

*Trabi tat-twelid, tfal li telqu jimxu u tfal (minn 28 jum sa 11-il sena):*

| <b>Indikazzjoni</b>                                                                                                                      | <b>Požoloġija</b>                                          | <b>Rakkomandazzjonijiet</b>                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandidjażi mukozali                                                                                                                    | Doża inizjali: 6 mg/kg<br>Doża sussegwenti: 3 mg/kg kuljum | Fl-ewwel jum tista' tintuża doża tal-bidu sabiex jintlaħqu livelli ta' stat fiss aktar malajr |
| - Kandidjażi invażiva<br>- Meningite kriptokokkali                                                                                       | Doża: 6 sa 12 mg/kg kuljum                                 | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Terapija ta' manteniment sabiex jiġi evitat li jkun hemm rikadenza ta' meningite kriptokokkali fit-tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza. | Doża: 6mg/kg kuljum                                        | Jiddependi fuq is-severità tal-marda                                                          |
| - Profilassi ta' <i>Candida</i> f'pazjenti immunokompromessi                                                                             | Doża: 3 sa 12 mg/kg kuljum                                 | Jiddependi fuq il-firxa u kemm iddum in-newtopenja indotta (ara Požoloġija għall-adulti)      |

*Adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena):*

Jiddependi fuq il-piż u l-iżvilupp fil-pubertà, it-tabib ikun jehtieg jivvaluta liema pożologija (adulti jew tfal) tkun l-aktar xierqa. Tagħrif kliniku jindika li t-tfal inehhu aktar fluconazole milli gie osservat fl-adulti. Doża ta' 100, 200 u 400 mg fl-adulti tikkorrespondi għal doża ta' 3, 6 u 12 mg/kg fi tfal sabiex tinkiseb espożizzjoni sistemika komparabbli.

*Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 27 jum):*

It-tfal tat-twelid inehhu fluconazole bil-mod.

Ftit hemm tagħrif farmakokinetiku biex jappoġġa din il-pożologija fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (ara sezzjoni 5.2).

| Grupp ta' età                                               | Pożologija                                                                                                           | Rakkomandazzjonijiet                                           |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (0 sa 14 jum)       | Għandha tinghata l-istess doża mg/kg bħal dik tat-trabi, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 72 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 72 siegħa ma għandhiex tinqabeż |
| Trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (minn 15 sa 27 jum) | Għandha tinghata l-istess doża mg/kg bħal dik tat-trabi, tfal li jkunu għadhom kif telqu jimxu u tfal kull 48 siegħa | Doża massima ta' 12 mg/kg kull 48 siegħa ma għandhiex tinqabeż |

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Diflucan jista' jinghata mill-halq jew permezz ta' infużjoni fil-vini, bil-metodu jiddependi fuq l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun hemm tibdil minn infużjoni fil-vini għall-metodu orali, jew *vice versa*, m'hemmx hteiga li tinbidel id-doża ta' kuljum.

Infużjoni ġol-vini għandha tinghata b'rata li ma taqbiżx 10 ml/minuta. Diflucan huwa fformulat f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni, b'kull 200 mg (flixxun ta' 100 ml) fih 15 mmol kull wiehied ta' Na<sup>+</sup> u Cl<sup>-</sup>. Minhabba li Diflucan huwa disponibbli bħala soluzzjoni dilwita ta' sodium chloride, f'pazjenti li jehtiegu restrizzjoni tas-sodium jew fluwidi, għandha tinghata kunsiderazzjoni għar-rata tal-ġhoti tal-fluwidu.

Għal struzzjoni dwar il-maniġġ tal-prodott, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal sustanzi azole relatati, jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

L-ġhoti fl-istess waqt ta' terfenadine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jinghataw Diflucan f'doži multipli ta' 400 mg kuljum jew aktar skont ir-riżultati ta' studju dwar l-interazzjoni ta' doži multipli. L-ġhoti flimkien ma' mediċini oħrajn magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 bħal cisapride, astemizole, pimozone, quinidine u erythromycin huwa kontra-indikat f'pazjenti li jkunu qegħdin jinghataw fluconazole (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu**

#### *Tinea capitis*

Kien hemm studji ta' fluconazole għat-trattament ta' *tinea capitis* fit-tfal. Dawn wrew li mhuwiex aktar superjuri għal griseofulvin u ir-rata ta' suċċess fuq kollox kienet anqas minn 20%. Għalhekk, Diflucan m'għandux jintuża għal *tinea capitis*.

#### *Cryptococcosis*

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' *cryptococcosis* f'siti oħra (e.ż. *cryptococcosis* fil-pulmun u fil-ġilda) hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet dwar id-doża.

### Mikoži endemika profonda

L-evidenza tal-effikaċja ta' fluconazole għal kura ta' forom ohra ta' mikoži endemika bħal *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* u *histoplasmosis* hija limitata, li tevita rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża.

### Is-sistema renali

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

### Is-sistema epatobiljari

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Diflucan għie assoċjat ma' każijiet rari ta' tossiċità epatika serja inkluż mewt, l-aktar f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi eżistenti serji. F'każ ta' epatossiċità assoċjata ma' fluconazole, ma għiet osservata l-ebda relazzjoni ċara mad-doża totali ta' kuljum, it-tul tat-trattament, is-sess jew l-età tal-pazjent. L-epatossiċità minhabba fluconazole normalment kienet reversibbli meta twaqqfet il-kura.

Pazjenti li jkollhom riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura bi fluconazole għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. Il-pazjent għandu jkun avżat dwar sintomi li jindikaw effetti serji fuq il-fwied (l-importanti huma astenja, anoressija, dardir persistenti, rimettar u suffeġra). Il-kura bi fluconazole għandu titwaqqaf minnufih u l-pazjenti għandhom jikkonsultaw it-tabib.

### Is-sistema kardjovaskulari

Xi azoles, inkluż fluconazole, għew assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QT fuq l-elettrokardjogramma. Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT u *torsades de pointes* f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Diflucan. Dawn ir-rapporti kienu jinkludu pazjenti morda serjament b'diversi fatturi ta' riskju li jfixxlu, bħal mard tal-qalb strutturali, anormalitajiet fl-elettroliti u kura konkormittanti li setghu kienu kontributorji.

Diflucan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi. L-amministrazzjoni flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall tal-QT u li huma metabolizzati permezz ta' ċitokromu P450 (CYP) 3A4 hija kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

### Halofantrine

Halofantrine intwera li jtawwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Għaldaqstant, l-użu konkormittanti ta' fluconazole u halofantrine m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Il-pazjenti rarament żviluppaw reazzjonijiet esfoljattivi fil-ġilda, bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolozi epidermali tossika, waqt it-trattament bi fluconazole. Il-pazjenti li jkollhom l-AIDS huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw reazzjonijiet severi fil-ġilda għal bosta prodotti mediċinali. Jekk jiżviluppa xi raxx, li jista' jiġi assoċjat ma' fluconazole, f'pazjent ikkurat għal infezzjoni fungali superficjali, għandha titwaqqaf il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk pazjenti b'infezzjonijiet fungali invażivi/sistemiċi jiżviluppaw xi raxx, dawn għandhom ikunu sorveljati mill-qrib u fluconazole għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw leżjonijiet bl-*infafet* jew *eritema* multiformi.

### Sensittività eċċessiva

F'każijiet rari, għet irrapportata anafilassi (ara sezzjoni 4.3).

### Ċitokromu P450

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur ta' CYP2C19. Pazjenti kkurati b'Diflucan li jkunu kkurati fl-istess waqt b'mediċini ta' medda terapewtika żgħira metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu ssorveljati (ara sezzjoni 4.5).

#### Terfenadine

L-ghoti ta' fluconazole f'doži inqas minn 400 mg kuljum flimkien ma' terfenadine għandu jkun sorveljat sew (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Sustanzi mhux attivi

Dan il-prodott mediċinali fih 0.154 mmol sodium għal kull ml. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti li jkunu fuq dieta bl-ammont ta' sodju kkontrollat.

### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-mediċini li ġejjin huwa kontra-indikat:

Cisapride: Kien hemm rapporti ta' avvenimenti kardijaċi inkluż *torsades de pointes* f'pazjenti li ngħataw fluconazole u cisapride flimkien. Studju kkontrollat sab li fluconazole 200 mg darba kuljum flimkien ma' cisapride 20 mg erba' darbiet kuljum irriżulta f'żieda konsiderevoli fil-livelli ta' cisapride fil-plażma u titwil tal-intervall tal-QTc. It-trattament konkomittanti bi fluconazole u cisapride huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Terfenadine: Minhabba l-okkorrenza ta' dizritmiji kardijaċi serji kkawżati mit-titwil tal-intervall tal-QTc f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw antifungali azole flimkien ma' terfenadine, saru studji dwar l-effetti ta' interazzjoni. Studju wiehed b'doża ta' 200 mg ta' fluconazole kuljum ma wriex titwil fl-intervall tal-QTc. Studju ieħor b'doża ta' 400 mg u 800 mg ta' fluconazole kuljum wera li fluconazole meħud f'doži ta' 400 mg kuljum jew aktar iżid b'mod konsiderevoli l-livelli ta' terfenadine fil-plażma meta jittiehed fl-istess waqt. L-użu kkombinat ta' fluconazole f'doži ta' 400 mg jew aktar ma' terfenadine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole f'doži iżgħar minn 400 mg kuljum ma' terfenadine għandu jkun sorveljat b'attenzjoni.

Astemizole: L-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' astemizole jista' jnaqqas it-tneħħija ta' astemizole. Iż-żieda li tirriżulta fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole tista' twassal għat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u astemizole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pimozide: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' pimozide jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' pimozide. Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' pimozide tista' twassal għal titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u pimozide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Quinidine: Ghalkemm ma ġiex studjat *in vitro* jew *in vivo*, l-ghoti konkomittanti ta' fluconazole ma' quinidine jista' jirriżulta fl-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' quinidine. L-użu ta' quinidine ġie assoċjat mat-titwil tal-QT u okkorrenzi rari ta' *torsades de pointes*. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u quinidine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Erythromycin: L-użu konkomittanti ta' fluconazole u erythromycin għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u erythromycin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-mediċini li ġejjin ma jistax ikun rakkomandat:

Halofantrine: Fluconazole jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' halofantrine fil-plażma minhabba effett inibitorju fuq CYP3A4. L-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine għandu l-potenzjal li jżid ir-riskju ta' kardjotossicità (intervall tal-QT imtawwal, *torsades de pointes*) u għalhekk ta' mewt għall-għarrieda minhabba l-qalb. Din il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4).

#### L-użu konkomittanti ta' dawn il-mediċini li ġejjin iwassal għal prekawzzjonijiet u aġġustamenti tad-doża:

### L-effett ta' prodotti medicinali ohrajn fuq fluconazole

**Rifampicin:** L-użu konkormittanti ta' fluconazole u rifampicin irrizulta fi tnaqqis ta' 25% fl-AUC u f'*half-life* 20% iqsar ta' fluconazole. F'pazjenti li jkunu qeghdin jinghataw rifampicin fl-istess waqt, ghandha tigi kkunsidrata zieda fid-doża ta' fluconazole.

Studji ta' interazzjoni urew li meta fluconazole orali jinghata mal-ikel, ma' cimetidine, ma' antacidi jew wara irradjazzjoni shiha tal-gisem ghat-trapjant tal-mudullun, ma jsehh l-ebda indeboliment klinikament sinifikanti tal-assorbiment ta' fluconazole.

### L-effett ta' fluconazole fuq prodotti medicinali ohrajn

Fluconazole huwa inibitur qawwi ta' citokromu P450 (CYP) isoenzima 2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4. Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isozima CYP2C19. Minbarra l-interazzjonijiet osservati/ddokumentati msemmija hawn taht, hemm riskju ta' zieda fil-koncentrazzjoni fil-plazma ta' komposti ohrajn metabolizzati permezz ta' CYP2C9 u CYP3A4 moghtija flimkien ma' fluconazole. Ghalhekk ghandha tinghata attenzjoni meta jintużaw dawn il-kombinazzjonijiet u l-pazjenti ghandhom jigu sorveljati sew. L-effett ta' inibizzjoni tal-enzimi ta' fluconazole ikompli ghal 4-5 ijiem wara li titwaqqaf il-kura bi fluconazole minhabba l-*half-life* twila ta' fluconazole (ara sezzjoni 4.3).

**Alfentanil:** Waqt użu konkormittanti ma' fluconazole (400 mg) u alfentanil moghti gol-vina (20 µg/kg) f'voluntiera b'saħħithom, l-AUC<sub>10</sub> ta' alfentanil zied bid-doppju, probabilmment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doża ta' alfentanil.

**Amitriptyline, nortriptyline:** Fluconazole iżid l-effett ta' amitriptyline u ta' nortriptyline. 5-nortriptyline u/jew S-amitriptyline jistghu jitkejlu fil-bidu tat-terapija kkombinata u wara ġimgha. Id-doża ta' amitriptyline/nortriptyline ghandha tigi agġustata, jekk ikun mehtieg.

**Amphotericin B:** L-ghoti fl-istess waqt ta' fluconazole u amphotericin B fi grieden normali u immunosoppressi infettati ta' dawn ir-riżultati: effett zghir antifungali addittiv fl-infezzjoni sistemika b'*C. albicans*, l-ebda interazzjoni fl-infezzjoni intrakranjali b'*Cryptococcus neoformans*, u antagonizmu taż-żewġ medicini fl-infezzjoni sistemika b'*A. fumigatus*. Is-sinifikat kliniku tar-riżultati miksuba f'dawn l-istudji m'huwiex maghruf.

**Antikoagulanti:** Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, bhal fil-każ ta' antifungali azole ohrajn, ġew irrapportati avvenimenti ta' fsada (tbengil, epistassi, fsada gastrointestinali, ematurja u melena), flimkien ma' zidiet fil-hin tal-protrombina f'pazjenti li ngħataw fluconazole flimkien ma' warfarin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole u warfarin il-hin ta' protrombina kien imtawwal sa darbtejn aktar, probabilmment minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' warfarin permezz ta' CYP2C9. F'pazjenti li kienu qeghdin jinghataw antikoagulanti tat-tip coumarin flimkien ma' fluconazole, il-hin tal-protrombina ghandu jigi ssorveljat b'attenzjoni. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doża ta' warfarin.

**Benzodiazepines (ta' azzjoni qasira), i.e. midazolam, triazolam:** Wara l-ghoti orali ta' midazolam, fluconazole ikkawża zidiet sostanzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' midazolam u effetti psikomotorji. Meta fluconazole 200 mg inghata flimkien ma' midazolam 7.5 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 3.7 u 2.2 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' midazolam rispettivament. Meta fluconazole 200 mg kuljum inghata fl-istess waqt ma' triazolam 0.25 mg b'mod orali, kien hemm zieda ta' 4.4 u 2.3 aktar fl-AUC u l-*half-life* ta' triazolam rispettivament. Effetti ta' triazolam aktar b'saħħithom u aktar fit-tul kienu osservati waqt trattament flimkien ma' fluconazole. Jekk tkun mehtiega l-kura konkormittanti b'benzodiazepine f'pazjenti li jkunu qeghdin jigu kkurati b'fluconazole, ghandu jigi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' benzodiazepine, u l-pazjenti ghandhom jigu ssorveljati bix-xieraq.

**Carbamazepine:** Fluconazole jinibixxi l-metabolizmu ta' carbamazepine u giet osservata zieda fil-carbamazepine fis-serum ta' 30%. Hemm riskju ta' żvilupp ta' tossicità minhabba carbamazepine. Jista' jkun mehtieg l-agġustament tad-doża ta' carbamazepine skont il-kejl/l-effett tal-koncentrazzjonijiet.

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju: Ċerti antagonisti tal-kanali tal-kalċju (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil u felodipine) huma metabolizzati b'CYP3A4. Fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika tal-antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi.

Celecoxib: Waqt il-kura konkometanti bi fluconazole (200 mg kuljum) u celecoxib (200 mg), is- $C_{max}$  u l-AUC ta' celecoxib żiedu bi 68% u 134%, rispettivament. Tista' tkun meħtieġa nofs id-doża ta' celecoxib meta kkombinat ma' fluconazole.

Cyclophosphamide: Kura kkombinata b'cyclophosphamide u fluconazole tirriżulta f'żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum. Il-kombinazzjoni tista' tintuża filwaqt li jiġi kkunsidrat aktar ir-riskju ta' żieda tal-bilirubin fis-serum u tal-kreatinina fis-serum.

Fentanyl: Gie rrapportat każ wieħed fatali ta' intossikazzjoni ta' fentanyl possibbilment minhabba interazzjoni bejn fentanyl u fluconazole. Barra minn hekk, f'volontiera b'saħħithom, intwera li fluconazole ittardja b'mod sinifikanti t-tneħħija ta' fentanyl. Konċentrazzjoni għolja ta' fentanyl tista' twassal għal depressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati mill-qrib għal potenzjal ta' riskju ta' depressjoni respiratorja. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' fentanyl.

Inibituri reductase HMG CoA: Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolizi jiżdied meta fluconazole jingħata flimkien ma' inibituri reductase HMG-CoA metabolizzati permezz ta' CYP3A4, bħal atorvastatin u simvastatin, jew permezz ta' CYP2C9, bħal fluvastatin. Jekk tkun meħtieġa kura konkometanti, il-pazjent għandu jkun osservat għal sintomi ta' mijopatija u rabdomijolizi u l-kinase tal-kreatinina għandu jiġi sorveljat. L-inibituri reductase HMG-CoA għandhom jitwaqqfu jekk tkun osservata żieda notevoli fil-kinase tal-kreatinina jew jekk tiġi dijanjostikata jew issuspettata xi mijopatija/rabdomijolizi.

Immunosuppressuri (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole iżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni u l-AUC ta' ciclosporin. Waqt il-kura fl-istess waqt bi fluconazole 200 mg kuljum u ciclosporin (2.7 mg/kg/jum) kien hemm żieda ta' 1.8 aktar fl-AUC ta' ciclosporin. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża billi titnaqqas id-doża ta' ciclosporin skont il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin.

Everolimus: Għalkemm ma giex studjat in vivo jew in vitro, fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fis-serum permezz ta' inibizzjoni ta' CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fil-plażma preżumibbilment billi jinibixxi l-metaboliżmu ta' sirolimus permezz ta' CYP3A4 u P-glycoprotein. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża b'aġġustament tad-doża ta' sirolimus skont il-kejl tal-effett/tal-konċentrazzjoni.

Tacrolimus: Fluconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tacrolimus mogħti mill-halq sa 5 darbiet minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' tacrolimus permezz ta' CYP3A4 fl-intestini. Ma ġewx osservati bidliet farmakokinetiċi sinifikanti meta tacrolimus jingħata minn ġol-vini. Żieda fil-livelli ta' tacrolimus ġiet assoċjata ma' nefrotossicità. Id-doża ta' tacrolimus mogħti mill-halq għandha titnaqqas skont il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus.

Losartan: Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu ta' losartan għall-metabolit attiv tiegħu (E-31 74) li huwa responsabbli għall-parti l-kbira tal-antagonismu tar-riċettur tal-angotensina II li jseħh waqt il-kura b'losartan. Il-pazjenti għandu jkollhom il-pessjoni tad-demmi tagħhom sorveljata kontinwament.

Methadone: Fluconazole jista' jtejjeb il-konċentrazzjoni ta' methadone fis-serum. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' methadone.

**Mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni:** Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' flurbiprofen żdiedu bi 23% u 81%, rispettivament, meta ngħataw flimkien ma' fluconazole meta mqabbel mal-ghoti ta' flurbiprofen wahdu. Bl-istess mod, is- $C_{max}$  u l-AUC tal-isomeru attiv farmakoloġikament [S-(+)-ibuprofen] żdiedu bi 15% u 82%, rispettivament, meta fluconazole ingħata flimkien ma' ibuprofen raċemiku (400 mg) meta mqabbel mal-ghoti ta' ibuprofen raċemiku wahdu.

Għalkemm ma ġiex studjat b'mod speċifiku, fluconazole għandu l-potenzjal li jżid l-espożizzjoni sistemika ta' NSAIDs oħrajn li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 (eż. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hija rrakkomandata sorveljanza regolari għal avvenimenti avversi u tossiċità relatati mal-NSAIDs. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża tal-NSAIDs.

**Phenytoin:** Fluconazole jinibixxi l-metaboliżmu epatiku ta' phenytoin. L-ghoti b'mod repetut fl-istess waqt ta' 200 mg fluconazole u 250 mg phenytoin mogħti ġol-vina, ikkawża żieda fl-AUC<sub>24</sub> ta' phenytoin b' 75% u f' $C_{min}$  b' 128%. Meta jingħataw flimkien, il-livelli ta' konċentrazzjoni ta' phenytoin fis-serum għandhom jiġu ssorveljati sabiex tiġi evitata t-tossiċità b'phenytoin.

**Prednisone:** Kien hemm rapport ta' każ li pazjent bil-fwied trapjantat ikkurat bi prednisone żviluppa insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenalni meta twaqqfet il-kura ta' tliet xhur bi fluconazole. It-twaqqif ta' fluconazole preżumibbilment ikkawża attività msahħa ta' CYP3A4 li wasslet għal żieda fil-metaboliżmu ta' prednisone. Pazjenti fuq kura fit-tul bi fluconazole u prednisone għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għal insuffiċjenza akuta tal-kortiċi adrenalni meta jitwaqqaf fluconazole.

**Rifabutin:** Fluconazole iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rifabutin fis-serum, li jwassal għal żieda fl-AUC ta' rifabutin sa 80%. Kien hemm rapporti ta' uveite f'pazjenti li ngħataw fluconazole u rifabutin flimkien. F'terapija kkombinata, għandhom jiġu kkunsidrati s-sintomi ta' tossiċità b'rifabutin.

**Saquinavir:** Fluconazole iżid l-AUC u is- $C_{max}$  ta' saquinavir b'madwar 50% u 55%, rispettivament minhabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu epatiku ta' saquinavir permezz ta' CYP3A4 u l-inibizzjoni ta' P-glycoprotein. L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir għada ma ġietx studjata u tista' tkun aktar b'saħħita. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tad-doża ta' saquinavir.

**Sulfonylureas:** Fluconazole intwera li jtawwal il-half-life fis-serum ta' sulfonylureas mogħtija mill-halq fl-istess waqt (eż., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) f'voluntiera b'saħħithom. Hija rrakkomandata sorveljanza regolari taz-zokkor fid-demm u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq tad-doża ta' sulfonylurea waqt l-ghoti taz-żewġ mediċini.

**Theophylline:** Fi studju ta' interazzjoni kkontrollat bil-placebo, l-ghoti ta' fluconazole 200 mg għal 14-il jum irriżulta fi tnaqqis ta' 18% tar-rata ta' tnehhija medja ta' theophylline mill-plażma. Pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw doża għolja ta' theophylline jew li b'xi mod huma f'riskju akbar ta' tossiċità b'theophylline għandhom jiġu osservati għal sinjali ta' tossiċità b'theophylline waqt li jingħataw fluconazole. It-terapija għandha tinbidel jekk jiżviluppaw sinjali ta' tossiċità.

**Vinca alkaloids:** Għalkemm ma ġiex studjat, fluconazole jista' jżid il-livelli tal-vinca alkaloids (eż. vincristine u vinblastine) fil-plażma u jwassal għal newrotossiċità, li probabbilment hija dovuta għall-effett inibitorju fuq CYP3A4.

**Vitamina A:** Ibbażat fuq rapport ta' każ f'pazjent wiehed li kien qed jingħata kura kkombinata ta' *all-trans-retinoid acid* (forma aċida tal-vitamina A) u fluconazole, żviluppaw effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS (sistema nervuża ċentrali) fil-forma ta' pseudotumor *cerebri*, li gheb wara li twaqqfet il-kura bi fluconazole. Din il-kombinazzjoni tista' tintuża iżda għandha titfakkar l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-CNS.

**Voriconazole:** (inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4): L-ghoti fl-istess waqt ta' voriconazole mill-halq (400 mg Q12h għal ġurnata, mbagħad 200 mg Q12h għal 2.5 ġranet) u fluconazole mill-halq (400 mg fl-ewwel ġurnata, mbagħad 200 mg Q24h għal 4 ġranet) lil 8 suġġetti maskili b'saħħithom irriżulta f'żieda f' $C_{max}$  u AUC<sub>τ</sub> ta' voriconazole b'medja ta' 57% (90% CI: 20%, 107%) u 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivament. Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina

dan l-effett ghadha ma gietx stabillita. Huwa rakkomandat li avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole għandhom jiġu ssorveljati jekk voriconazole jintuża wara fluconazole.

Zidovudine: Fluconazole iżid is- $C_{max}$  u l-AUC ta' zidovudine b'84% u b'74%, rispettivament, minhabba tnaqqis ta' madwar 45% fit-tnehhija orali ta' zidovudine. Il-half-life ta' zidovudine ittawlet ukoll b' madwar 128% wara terapija kkombinata bi fluconazole. Pazjenti li jingħataw din il-kombinazzjoni għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' zidovudine. Jista' jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-doża ta' zidovudine.

Azithromycin: Studju *open-label*, b'mod fortuwitu, *crossover* fi tliet modi f' 18-il suġġett b'saħħtu evalwa l-effett ta' doża orali waħda ta' 1200 mg ta' azithromycin fuq il-farmakokinetika ta' doża orali waħda ta' 800 mg ta' fluconazole kif ukoll l-effetti ta' fluconazole fuq il-farmakokinetika ta' azithromycin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika sinifikanti bejn fluconazole u azithromycin.

Kontraċettivi orali: Saru żewġ studji farmakokinetiċi b'kontraċettivi orali kkombinat bl-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole. Ma kienx hemm effetti rilevanti fuq il-livell tal-ormoni fl-istudju b'50 mg ta' fluconazole, filwaqt li b'200 mg kuljum, l-AUCs ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel żdiedu b'40% u 24%, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' diversi dożi ta' fluconazole f'dawn id-dożi m'għandux ikollu effett fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali kkombinat.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Informazzjoni minn diversi mijiet ta' nisa tqal ikkurati b'doži standard (<200 mg/kuljum) ta' fluconazole, mogħti bhala doża waħda jew ripetuta fl-ewwel erba' xhur, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu.

Kien hemm rapporti ta' diversi anormalitajiet kongenitali (inkluż brakiċefalija, displasja tal-widnejn, fontanelle ta' quddiem kbira, tghawwiġ tal-wirk u sinostosi radjo-umerali) fi trabi li l-ommijiet tagħhom kienu kkurati għal mill-inqas tliet xhur jew aktar b'doži għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal *coccidioidomycosis*. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti m'hijiex ċara.

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fluconazole f'doži standard u f'kuri għal żmien qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Fluconazole f'doži għoljin u/jew fi skedi twal ma għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'każijiet ta' infezzjonijiet li jkunu ta' theddida għall-hajja.

##### Treddigh

Fluconazole jgħaddi fil-halib tas-sider sabiex jilhaq konċentrazzjonijiet iżgħar minn dawk fil-plażma. It-treddigh jista' jibqa' jsir wara użu wiehied ta' doża standard ta' 200 mg fluconazole jew inqas. It-treddigh m'huwix rakkomandat wara użu ripetut jew wara doži għoljin ta' fluconazole.

##### Fertilità

Fluconazole ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3)

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Diflucan fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' sturdament jew aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) waqt li jkunu qegħdin jiehdu Diflucan u għandhom jingħataw il-parir li ma jsuqux jew ma jhaddmux magni jekk ikollhom xi wiehied minn dawn is-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b' mod frekwenti ( $>1/10$ ) kienu uġigh ta' ras, uġigh fl-addome, dijareja, nawsja, rimettar, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demmm u raxx.

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati u rrapportati waqt il-kura b' Diflucan fil-frekwenzi li ġejjin: Komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ); rari ħafna ( $<1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                     | Komuni                                                                                                                                                                    | Mhux komuni                                                                                                | Rari                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika            |                                                                                                                                                                           | Anemija                                                                                                    | Agranuloċitożi, lewkopenja, tromboċitopenja, newtropenja                                                                                                                                                                  |
| Disturbi fis-sistema immuni                           |                                                                                                                                                                           |                                                                                                            | Anafilassi                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni              |                                                                                                                                                                           | Nuqqas fl-aptit                                                                                            | Iperkolesterolimja, ipertrigliceridemija, ipokalemija                                                                                                                                                                     |
| Disturbi psikjatriċi                                  |                                                                                                                                                                           | Nghas, insomnja                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                          | Uġigh ta' ras                                                                                                                                                             | Aċċessjonijiet, parestesija, sturdament, bidliet fit-togħma                                                | Rogħda                                                                                                                                                                                                                    |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika        |                                                                                                                                                                           | Vertigo                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-qalb                                     |                                                                                                                                                                           |                                                                                                            | Torsade de pointes (ara sezzjoni 4.4), titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   |
| Disturbi gastro-intestinali                           | Uġigh fl-addome, rimettar, dijarea, nawsja                                                                                                                                | Stitikezza, dispepsja, gass fl-istonku, ħalq xott                                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                      | Żieda fl-alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda fl-aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4), żieda tal-alkaline phosphatase fid-demmm (ara sezzjoni 4.4) | Kolestasi (ara sezzjoni 4.4), suffejra (ara sezzjoni 4.4), żieda fil-bilirubin (ara sezzjoni 4.4)          | Insuffiċjenza epatika (ara sezzjoni 4.4), nekrozi epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4), epatite (ara sezzjoni 4.4), ħsara epatoċellulari (ara sezzjoni 4.4)                                                                  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda    | Raxx (ara sezzjoni 4.4)                                                                                                                                                   | Fegġa ta' raxx minħabba l-medicina (ara sezzjoni 4.4), urtikarja (ara sezzjoni 4.4), ħakk, żieda fl-għaraq | Nekrozi tossika tal-ġilda, (ara sezzjoni 4.4), is-sindromu ta' Stevens-Johnson (ara sezzjoni 4.4), pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (ara sezzjoni 4.4), dermatite esfoljattiva, anġjoedema, edema fil-wiċċ, alopeċja |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi |                                                                                                                                                                           | Mijaġġa                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                               |  |                             |  |
|---------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> |  | Gheja, telqa, astenja, deni |  |
|---------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell u l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet fil-laboratorju rreġistrati waqt provi kliniċi pedjatriċi huma simili għal dawk li jidhru fl-adulti.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'Diflucan u magħhom ġew irrapportati allucinazzjonijiet u mgħiba paranojja.

F'każ ta' doża eċċessiva, tista' tkun meħtieġa kura sintomatika (b'miżuri ta' appoġġ u tbatil tal-istonku jekk ikun meħtieġ).

Fluconazole fil-parti l-kbira jitneħħa fl-awrina; dijurezi ta' volum sfurzata aktarx li żżid ir-rata ta' tneħħija. Sessjoni ta' emodjalizi ta' tliet sigħat tnaqqas il-livelli fil-plażma b'madwar 50%.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

#### Klassifikazzjoni ATC

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivattivi triazole, Kodiċi ATC: J02AC01.

#### Metodu ta' azzjoni

Fluconazole huwa sustanza antifungali triazole. Il-metodu ta' azzjoni ewlieni tiegħu huwa l-inibizzjoni taċ-ċitokromu fungali P-450 permezz ta' *14 alpha-lanosterol demethylation*, pass essenzjali fil-bijosintesi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni ta' *14 alpha-methyl sterols* tikkorrispondi mat-telf sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u tista' tkun responsabbli għall-attività antifungali ta' fluconazole. Fluconazole intwera li huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P-450 milli għal diversi sistemi mammiiferi tal-enzimi taċ-ċitokromu P-450.

Fluconazole 50 mg kuljum mogħti għal 28 jum intwera li ma jaffettwax il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tat-testosterone fl-irġiel jew il-koncentrazzjoni ta' steroidi fin-nisa ta' età li jkollhom it-tfal. Fluconazole 200 mg sa 400 mg kuljum m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq livelli ta' steroidi endoġeni jew fuq ir-reazzjoni stimulata mill-ACTH f'voluntiera rġiel b'saħħithom. Studji ta' interazzjoni b'antipyrine jindikaw li doża waħda jew doži multipli ta' fluconazole 50 mg ma jaffettwawx il-metaboliżmu tiegħu.

#### Suxxettibbiltà in vitro

*In vitro*, fluconazole juri attività antifungali kontra l-ispeċijiet ta' *Candida* l-aktar komuni klinikament (inklużi *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* turi medda wiesgħa ta' suxxettibbiltà filwaqt li *C. krusei* hija reżistenti għal fluconazole.

Fluconazole juri wkoll attività in vitro kontra *Cryptococcus neoformans* u *Cryptococcus gattii* kif ukoll il-fungi endemiċi *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* u *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Ir-relazzjoni FK/FD

Fi studji fuq l-annimali, hemm korrelazzjoni bejn il-valuri MIC u l-effikaċja kontra mikozi sperimentali minhabba *Candida* spp. Fi studji kliniċi, hemm relazzjoni lineari ta' kważi 1:1 bejn l-AUC u d-doża ta' fluconazole. Hemm ukoll relazzjoni diretta għalkemm mhux perfetta bejn l-AUC jew doża u reazzjoni klinika ta' suċċess ta' kandidjozi orali u sa ċertu punt inqas ta' kandidemja għall-kura. Bl-istess mod, il-kura hija inqas probabbli għall-infezzjonijiet ikkawżati minn razez b'MIC ogħla ta' fluconazole.

### Mekkaniżmu(i) ta' rezistenza

*Candida* spp żviluppaw għadd ta' mekkaniżmi ta' rezistenza għas-sustanzi antifungali azole. Razez fungali li żviluppaw xi wiehed jew aktar minn dawn il-mekkaniżmi ta' rezistenza huma magħrufin li juru konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (*minimum inhibitory concentrations* – MICs) għoljin għal fluconazole li jaffettwa b'mod avvers l-effikaċja *in vivo* u dik klinika.

Kien hemm rapporti ta' superinfazzjoni bi speċijiet ta' *Candida* minbarra *C. albicans*, li naturalment spiss ma jkunux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*). Każijiet bħal dawn ikunu jehtiegu kura antifungali alternattiva.

Breakpoints (skont EUCAST) Skont l-analiżi ta' informazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD), is-suxxettibbiltà *in vitro* u r-reazzjoni klinika EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) – Il-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali-Sottokumitat dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antifungali) stabbilixxa *breakpoints* għal fluconazole għall-ispeċijiet *Candida* (EUCAST Dokument razzjonali għal Fluconazole (2007)-verżjoni 2). Dawn ġew maqsuma fi *breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet; li ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi, u *breakpoints* relatati mal-ispeċijiet għal daww l-ispeċijiet li huma assoċjati l-aktar mal-infezzjoni fil-bniedem. Dawn il-*breakpoints* jingħataw fit-tabella hawn taht:

| <i>Antifungali</i> | <i>Breakpoints relatati mal-ispeċijiet (S≤/R&gt;)</i> |                         |                       |                             |                           | <i>Breakpoints mhux relatati mal-ispeċijiet</i><br><i>A</i> |
|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                    | <i>Candida albicans</i>                               | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> | <i>S≤/R&gt;</i>                                             |
| <i>Fluconazole</i> | 2/4                                                   | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                         |

S = Suxxettibbli, R = Reżistenti

A. = *Breakpoints* mhux relatati mal-ispeċijiet ġew stabbiliti primarjament fuq il-bażi ta' informazzjoni FK/FD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet tal-MIC ta' speċijiet speċifiċi. Dawn jintużaw biss għal organiżmi li m'għandhomx *breakpoints* speċifiċi.

-- = L-ittestjar tas-suxxettibbiltà mhux rakkomandat minhabba li l-ispeċi hija mira fqira għall-kura b'din il-medicina.

IE = M'hemmx biżżejjed provi li l-ispeċi inkwistjoni hija mira tajba għall-kura b'din il-medicina.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole huma simili wara l-għoti minn ġol-vini jew mill-halq.

### Assorbiment

Wara għoti mill-halq, fluconazole jiġi assorbit sew, u l-livelli fil-plażma (u l-bijodisponibbiltà sistemika) ikunu oghla minn 90% tal-livelli miksuba wara l-għoti minn ġol-vini. L-assorbiment orali m'huwiex affettwat bit-tehid tal-ikel fl-istess waqt. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat sajjem isehhu bejn 0.5 u 1.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma proporzjonati għad-doża. Livelli ta' disġin fil-mija fi stat fiss jintlaħqu sar-4-5 jum b'doži multipli ta' doża waħda kuljum. L-għoti ta' doża inizjali għolja (fl-1 jum) ta' darbtejn id-doża normali ta' kuljum tippermetti li l-livelli fil-plażma jaslu għal-livelli ta' madwar 90% fi stat fiss sat-2 jum.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni joqrob l-ilma totali tal-ġisem. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx (11-12%).

Fluconazole jikseb penetrazzjoni tajba fil-fluwidi tal-gisem kollha studjati. Il-livelli ta' fluconazole fil-bżieq u l-isputum huma simili għal-livelli fil-plażma. F'pazjenti b'meningite fungali, il-livelli ta' fluconazole fis-CSF huma madwar 80% tal-livelli fil-plażma korrispondenti.

Koncentrazzjoni għolja ta' fluconazole fil-gilda, oghla mill-koncentrazzjonijiet fis-serum, jinkisbu fl-istratum corneum, fl-epidermis-dermis u fl-għaraq tal-eccrine. Fluconazole jakkumula fl-istratum corneum. F'doża ta' 50 mg darba kuljum, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole wara 12-il jum kienet ta' 73 µg/g u 7 ijiem wara l-waqfien tat-trattament il-koncentrazzjoni kienet għadha 5.8 µg/g. Fid-doża ta' darba fil-gimgha ta' 150 mg, il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fl-istratum corneum fis-7 jum kienet ta' 23.4 µg/g u 7 ijiem wara t-tieni doża kienet għadha 7.1 µg/g.

Il-koncentrazzjoni ta' fluconazole fid-dwiefer wara 4 xhur minn dożaġġ ta' 150 mg darba f'gimgha kienet ta' 4.05 µg/g fi dwiefer b'saħħithom u 1.8 µg/g fi dwiefer morda; u, fluconazole kien għadu jista' jitkejjel f'kampjuni ta' dwiefer 6 xhur wara t-tmien tal-kura.

#### Bijotrasformazzjoni

Fluconazole huwa metabolizzat biss sa ċertu punt. Minn doża radjuattiva, 11% biss jitneħħa f'għamla mibdula fl-awrina. Fluconazole huwa inibitur selettiv tal-isożimi CYP2C9 u CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Fluconazole huwa wkoll inibitur tal-isożima CYP2C19.

#### Tneħħija

Il-*half-life* ta' tneħħija mill-plażma għal fluconazole hija ta' madwar 30 siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija hija renali, b'madwar 80% tad-doża mogħtija tidher fl-awrina bħala medikament mhux mibdula. It-tneħħija ta' fluconazole hija proporzjonali mat-tneħħija tal-kreatinina. M'hemmx evidenza ta' metaboliti jicċirkolaw.

Il-*half-life* twil ta' tneħħija mill-plażma jipprovdni l-bażi għall-kura b'doża waħda għall-kandidjażi vaġinali, dożar ta' darba kuljum u ta' darba fil-gimgha għal indikazzjonijiet oħrajn.

#### Farmakokinetika fl-indeboliment renali

F'pazjenti b'insufficjenza renali severa, (GFR < 20 ml/min) il-*half-life* żdiedet minn 30 sa 98 siegħa. Għalhekk, jehtieg tnaqqis tad-doża. Fluconazole jitneħħa bl-*emodjalizi* u sa ċertu punt inqas permezz ta' *dijalizi peritoneali*. Wara sessjoni ta' *emodjalizi* ta' tliet sigħat, madwar 50% ta' fluconazole jitneħħa mid-demm.

#### Farmakokinetika fit-tfal

Informazzjoni farmakokinetika giet evalwata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża waħda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-informazzjoni minn studju minnhom ma setgħetx tiġi interpretata minhabba bidliet fis-sekwenza tal-formulazzjoni matul l-istudju. Informazzjoni oħra kienet disponibbli minn studju ta' użu b'kompassjoni.

Wara l-ghoti ta' 2-8 mg/kg fluconazole lil tfal ta' bejn id-9 xhur u l-15-il sena, instab AUC ta' madwar 38 µg·h/ml għal kull 1 mg/kg unitajiet ta' doża. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma kienet tvarja bejn il-15 u t-18-il siegħa u l-volum ta' distribuzzjoni kien ta' madwar 880 ml/kg wara doži multipli. *Half-life* oghla ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma ta' madwar 24 siegħa instabet wara doża waħda. Dan huwa simili għall-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' fluconazole mill-plażma wara għotja waħda ta' 3 mg/kg i.v. lil tfal ta' bejn 11-il jum -11-il xahar. Il-volum ta' distribuzzjoni f'dan il-grupp ta' età kien ta' madwar 950 ml/kg.

L-esperjenza bi fluconazole fit-trabi hija limitata għal studji farmakokinetiċi fi trabi li twieldu qabel iż-żmien. L-età medja fl-ewwel doża kienet ta' 24 siegħa (medda ta' 9-36 siegħa) u l-piż medju fit-twelid kien ta' 0.9 kg (medda ta' 0.75-1.10 kg) għal 12-il tarbija li twieldu qabel iż-żmien ta' ġestazzjoni medja ta' madwar 28 gimgha. Seba' pazjenti lestew il-protokoll; ingħataw massimu ta' ħames infużjonijiet minn ġol-vini ta' 6 mg/kg ta' fluconazole kull 72 siegħa. Il-*half-life* medja (sigħat) kienet 74 (medda ta' 44-185) fl-1 jum li naqset, mal-ħin għal medja ta' 53 (medda ta' 30-131) fis-7 jum u 47 (medda ta' 27-68) fit-13-il jum. Iż-żona taħt il-kurva (mikrogramm·h/ml) kienet 271 (medda ta' 73-385) fl-1 jum u żdiedet b'medja ta' 490 (medda ta' 292-734) fis-7 jum u naqset b'medja ta' 360 (medda ta' 167-566) fit-13-il jum. Il-volum

ta' distribuzzjoni (ml/kg) kien ta' 1183 (medda ta' 1070-1470) fl-1 jum u żdiedet, mal-hin, għal medja ta' 1184 (medda ta' 510-2130) fis-7 jum u 1328 (medda ta' 1040-1680) fit-13-il jum.

#### Farmakokinetika fl-anzjani

Sar studju farmakokinetiku fi 22 suġġett, ta' 65 sena jew aktar li ngħataw doża orali waħda ta' 50 mg ta' fluconazole. Għaxra minn dawn il-pazjenti kienu qegħdin jingħataw dijuretiċi fl-istess waqt. Is- $C_{max}$  kien 1.54 µg/ml u seħħ 1.3 sigħat wara d-doża. L-AUC medju kien ta'  $76.4 \pm 20.3$  µg·h/ml, u l-*half-life* terminali medju kien ta' 46.2 sigħat. Dawn il-valuri ta' parametri farmakokinetiċi huma oġġla mill-valuri analogi rrapportati għal voluntiera rġiel żgħażaġħ normali. L-ġħoti fl-istess waqt ta' dijuretiċi ma bidilx b'mod sinifikanti l-AUC jew is- $C_{max}$ . Barra minn hekk, it-tneħħija tal-kreatinina (74 ml/min), il-perċentwal ta' medicina rkuprat mhux mibdul fl-awrina (0-24 siegħa, 22%) u l-istimi ta' tneħħija renali ta' fluconazole (0.124 ml/min/kg) għall-anzjani kienu ġeneralment aktar baxxi minn daww ta' voluntiera aktar żgħar. Għalhekk, il-bidla tad-dispożizzjoni ta' fluconazole fl-anzjani tidher li hija relatata ma' funzjoni renali mnaqqsa karatteristika ta' dan il-grupp.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

L-effetti fi studji mhux kliniċi ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni tal-bniedem, fatt li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

#### Karċinogenezi

Fluconazole ma wera l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fil-ġrieden u l-firien ikkurati mill-halq għal 24 xahar f'dozi ta' 2.5, 5, jew 10 mg/kg/jum (madwar 2-7 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem). Il-firien irġiel ikkurati b'5 u 10 mg/kg/jum kellhom aktar inċidenza ta' adenomi epatoċellulari.

#### Tossicità riproduttiva

Fluconazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa kkurati mill-halq b'dozi ta' kuljum ta' 5, 10, jew 20 mg/kg jew b'dozi parenterali ta' 5, 25, jew 75 mg/kg.

Ma kienx hemm effetti fuq il-fetu f'5 jew 10 mg/kg; ġew osservati varjanti anatomiċi fil-fetu (kustilji supernumerarji, dilazzjoni tal-pelvi renali) u dewmien fl-ossifikazzjoni f'25 u 50 mg/kg u dozi oġġla. F'dozi li jvarjaw minn 80 mg/kg sa 320 mg/kg żdiedet il-mewt tal-embriju fil-firien u l-anormalitajiet fil-fetu kienu jinkludu kustilji mmewġa, palat mixquq, u ossifikazzjoni anormali tal-kranju u tal-wiċċ. Il-bidu tal-hlas ittardja xi ftit b'doża ta' 20 mg/kg mill-halq u ġew osservati distoċja u titwil tal-hlas f'xi ftit nisa b'20 mg/kg u 40 mg/kg minn ġol-vini. Id-disturbi fil-hlas kienu riflessi b'żieda żgħira fl-ġħadd ta' frieh li twieldu mejta u tnaqqis fis-sopravvivenza tal-frieh f'dawn il-livelli ta' dozi. Dawn l-effetti fuq il-hlas huma konsistenti mal-karatteristika ta' tnaqqis tal-estrogeni speċifika għall-ispeċi prodott permezz ta' dozi għoljin ta' fluconazole. Bidla fl-ormoni bħal din ma ġietx osservata f'nisa kkurati bi fluconazole (ara sezzjoni 5.1).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohrajn għajr daww imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjetti tal-ġieġ: 5 snin.

Boroż tal-PVC bil-plastik: 18-il xahar.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża darba biss. Ladarba miftuħ, kull infużjoni mhux użata għandha tintrema.

#### 6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti tal-ġieġ: Tagħmlux fil-friża.

Boroż tal-PVC bil-plastik: Aħżen f'temperatura taht 30°C. Tagħmlux fil-friża.

Minn lat mikrobijologiku, id-dilwizzjonijiet għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, il-hinijiet ta' ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-pazjent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2 sa 8°C, sakemm ma tkunx saret dilwizzjoni f'kundizzjonijiet azzettati kkontrollati u vvalidati.

#### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ġieġ Tip I ċar ta' infużjoni ssiġillat magħluq b'tappijiet tal-gomma u b'kaġep tal-aluminju.

Boroż tal-PVC bil-plastik.

Daqsijiet tal-pakkett: kunjetti tal-ġieġ ta' 30, 50, 100 jew 250 ml.  
1, 5, 10, 20 boroż tal-PVC bil-plastik (100 jew 200 ml).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

#### 6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Fluconazole infużjoni ġol-vina huwa kompatibbli mal-fluwidi ta' amministrazzjoni li ġejjin:

- a) Dextrose 5% u 20%
- b) soluzzjoni ta' Ringer
- c) soluzzjoni ta' Hartmann
- d) Potassium chloride f'dextrose
- e) Sodium bicarbonate 4.2% u 5%
- f) Aminosyn 3.5%
- g) Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)
- h) Dialaflex (dijalizi interperitoneali Soln 6.36%)

Fluconazole jista' jingħata b'infużjoni permezz ta' linja eżistenti ma' wieħed mill-fluwidi elenkati hawn fuq. Għalkemm ma ġew innotati ebda inkompatibilitajiet speċifiċi, it-tahlit ma' kwalunkwe prodott mediċinali ieħor qabel l-infużjoni mhuwiex rakkomandat.

Is-soluzzjoni għal infużjoni għandha tintuża darba biss.

Id-dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet azzettati. Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u telf fil-kulur qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għandha tintuża biss jekk is-soluzzjoni tkun ċara u hielsa mill-frak.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### 7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Sabiex timtela mill-pajjiz]

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Sabiex timtela mill-pajjiz]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Sabiex timtela mill-pajjiz]

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {isem tal-SM/Aġenzija}  
[Sabiex timtela mill-pajjiz].

**TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (kapsuli)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg kapsuli iebsin  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 150 mg.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih lactose monohydrate.  
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

1 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen f' temperatura taht 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>FOLJI (kapsuli)</b> |
|------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI</b> |
|---------------------------------------|

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness 1) 150 mg kapsula iebsa  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>3. DATA TA' META JISKADI</b> |
|---------------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA (kapsuli)**

#### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 200 mg kapsuli iebsin  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 50 mg  
Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 100 mg  
Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 150 mg  
Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 200 mg

#### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih lactose monohydrate.  
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa.  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 jew 500 kapsula iebsa.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura taht 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

{Isem u Indirizz}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 150 mg

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 200 mg

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>FOLJI (kapsuli)</b> |
|------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI</b> |
|--------------------------------------|

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness 1) 50 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness 1) 100 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness 1) 150 mg kapsuli iebsin  
Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness 1) 200 mg kapsuli iebsin  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>3. DATA TA' META JISKADI</b> |
|---------------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (5 mg/ml soluzzjoni orali)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 5 mg/ml soluzzjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml ta' soluzzjoni orali fiha 5 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll sucrose u glycerol.  
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni orali.  
1 flixkun - 150 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS  
Ladarba miftuħ, Diflucan jista' jintuża għal massimu ta' 30 jum.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 5 mg/ml  
[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT****TIKKETTS TAL-FLIXKUN (5 mg/ml soluzzjoni orali)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 5 mg/ml soluzzjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml ta' soluzzjoni orali fiha 5 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih sucrose u glycerol.  
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Użu orali  
1 flixkun - 150 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS  
Ladarba miftuh, Diflucan jista' jintuża għal massimu ta' 30 jum.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (10 mg/ml trab għal sospensjoni orali – fliexken ta' 60 ml u 175 ml)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]  
Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 10 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll sucrose. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal sospensjoni orali.

1 flixkun – 35 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

1 flixkun – 100 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali wara rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

Kull sospensjoni li jibqa' għandha tintrema fi żmien 28 gurnata mir-rikostituzzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Trab għal sospensjoni orali (flickun ta' 60 ml): Ahžen f'temperatura taht 25°C.  
Trab għal sospensjoni orali (flickun ta' 175 ml): Ahžen f'temperatura taht 25°C.  
Żomm il-flickun magħluq sew.

Sospensjoni rikostitwita: Ahžen f'temperatura taht 30°C, tagħmilhiex fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 10 mg/ml  
[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN (10 mg/ml trab għal sospensjoni orali – fliexken ta' 60 ml u 175 ml)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 10 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll sucrose.

Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal sospensjoni orali.

1 fliexkun – 35 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

1 fliexkun – 100 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali wara rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

Kull sospensjoni li jibqa' għandha tintrema fi żmien 28 gurnata mir-rikostituzzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Trab għal sospensjoni orali (flickun ta' 60 ml): Ahžen f'temperatura taht 25°C.  
Trab għal sospensjoni orali (flickun ta' 175 ml): Ahžen f'temperatura taht 25°C.  
Żomm il-flickun magħluq sew.

Sospensjoni rikostitwita: Ahžen f'temperatura taht 30°C, tagħmilhiex fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (40 mg/ml trab għal sospensjoni orali – flixkun ta' 60 ml)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 40 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih sucrose.

Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal sospensjoni orali.

1 flixkun – 35 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali wara rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

Kull sospensjoni li jibqa' għandha tintrema fi żmien 28 gurnata mir-rikostituzzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Trab għal sospensjoni orali: Ahžen f' temperatura taht 25°C.  
Żomm il-flixkun magħluq sew.

Sospensjoni rikostitwita: Ahžen f' temperatura taht 30°C, tagħmilhiex fil-friza.

|                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lott

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 40 mg/ml  
[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN (40 mg/ml trab għal sospensjoni orali – flixkun ta' 60 ml)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

1 ml tas-sospensjoni rikostitwita fih 40 mg ta' fluconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll sucrose.

Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal sospensjoni orali.

1 flixkun – 35 ml sospensjoni għal rikostituzzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali wara rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

Kull sospensjoni li jibqa' għandha tintrema fi żmien 28 ġurnata mir-rikostituzzjoni.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Trab għal sospensjoni orali: Aħżen f'temperatura taħt 25°C.  
Żomm il-flixkun magħluq sew.

Sospensjoni rikostitwita: Aħżen f'temperatura taħt 30°C, tagħmilhiex fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (IV kunjetti tal-ħġieġ ta' 30, 50, 100 jew 250 ml, boroż tal-PVC ta' 100 u 200 ml )**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 2 mg/ml soluzzjoni għal infużjoni  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml fih 2 mg ta' fluconazole.

Kull soluzzjoni ta' 25 ml għal infużjoni fiha 50 mg fluconazole

Kull soluzzjoni ta' 50 ml għal infużjoni fiha 100 mg fluconazole

Kull soluzzjoni ta' 100 ml għal infużjoni fiha 200 mg fluconazole

Kull soluzzjoni ta' 200 ml għal infużjoni fiha 400 mg fluconazole

### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet u sodium hydroxide.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

1 kunjett – soluzzjoni ta' 25 ml

1 kunjett – soluzzjoni ta' 50 ml

1 kunjett – soluzzjoni ta' 100 ml

1 kunjett – soluzzjoni ta' 200 ml

5, 10, 20 boroż tal-PVC – soluzzjoni ta' 100 ml

5, 10, 20 boroż tal-PVC – soluzzjoni ta' 200 ml

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

*(Kunjetti tal-ħgieg):* Tagħmlux fil-friza.

*(Boroż tal-PVC):* Aħżen f'temperatura taht 30°C. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA (IV - kunjetti tal-ħgieg ta' 50, 100 jew 250 ml, boroż tal-PVC ta' 100 u 200 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 2 mg/ ml soluzzjoni għal infużjoni  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml fih 2 mg ta' fluconazole.

Kull soluzzjoni ta' 50 ml għal infużjoni fiha 100 mg fluconazole

Kull soluzzjoni ta' 100 ml għal infużjoni fiha 200 mg fluconazole

Kull soluzzjoni ta' 200 ml għal infużjoni fiha 400 mg fluconazole

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet u sodium hydroxide.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

1 kunjett – soluzzjoni ta' 50 ml

1 kunjett – soluzzjoni ta' 100 ml

1 kunjett – soluzzjoni ta' 200 ml

1 borża tal-PVC – soluzzjoni ta' 100 ml

1 borża tal-PVC – soluzzjoni ta' 200 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

*(Kunjetti tal-ħgiegħ)* Tagħmlux fil-friza.

*(Boroż tal-PVC)* Ahżen f'temperatura taht 30°C. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEĠHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEĠHID FIS-SUQ**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA (IV - kunjetti tal-ħgieg ta' 30 ml)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 2 mg/ ml soluzzjoni għal infużjoni  
[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

Fluconazole

Użu ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

soluzzjoni ta' 25 ml

**6. OHRAJN**

**FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### **Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) kapsula ta' 150 mg**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]  
fluconazole

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħgbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Diflucan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Diflucan
3. Kif għandek tiehu Diflucan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Diflucan
6. Aktar tagħrif

## **1. X'INHU DIFLUCAN U GHALXIEX JINTUŻA**

Diflucan huwa wiehed minn grupp ta' medicini msejha "antifungali". Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Diflucan jintuża fl-adulti għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn fungi. L-aktar kawża komuni ta' infezzjoni fungali hija hmira msejha *Candida*.

Tista' tinghata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura traxx ġenitali, infezzjoni tal-vagina jew tal-pene.

## **2. QABEL MA TIEHU DIFLUCAN**

#### **Tihux Diflucan jekk inti**

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal fluconazole, għal medicini ohrajn li hadt sabiex tikkura infezzjonijiet fungali jew sustanzi ohra ta' Diflucan. Is-sintomi jistgħu jinkludu ħakk, hmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs
- qiegħed tiehu astemizole, terfenadine (medicini antistamini għall-allergiji)
- qed tiehu cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku)
- qed tiehu pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
- qed tiehu quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb)
- qed tiehu erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet).

#### **Oqghod attent hafna b'Diflucan**

#### **Għid lit-tabib tieghek jekk inti:**

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- tbat minn mard tal-qalb, inkluzi problemi bir-rittmu tal-qalb
- għandek livelli mhux normali ta' potassju, kalċju jew manjeżju fid-demem tieghek
- tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda severi (ħakk, hmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs).

## Tfal

Għalkemm din il-medicina hija għall-adulti tista' tintuża fl-adoloxxenti (minn 12 sa 17-il sena) jekk il-kura hija essenzjali u ma tkun teżisti l-ebda alternattiva xierqa, u għandha tittiehed fl-istess mod bħal fil-każ tal-adulti.

## Meta tiehu medicini ohra

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti qed tiehu astemizole, terfenadine (medicina antistamina għall-allergiji) jew cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku) jew pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali) jew quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb) jew erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet). Ma tistax tiehu dawn il-medicini ma' Diflucan (ara sezzjoni: "Tihux Diflucan jekk inti").

Hemm xi medicini li jistgħu jaffettwaw lil Diflucan jew jigu affettwati minnu. Kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk inti tkun qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- rifampicin jew rifabutin (antibijotiċi għall-infezzjonijiet)
- alfentanil, fentanyl (użati bħala anestetiku)
- amitriptyline, nortriptyline (użati bħala anti-depressanti)
- amphotericin B, voriconazole (anti-fungali)
- medicini li jraqu d-demmi sabiex jevitaw it-tagħqid tad-demmi (warfarin jew medicini simili)
- benzodiazepines (midazolam, triazolam jew medicini simili) użati sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà
- carbamazepine, phenytoin (użati għall-kura tal-aċċessjonijiet)
- nifedipine, isradipine, amlodipine felodipine u losartan (għall-ipertensjoni - pressjoni għolja tad-demmi)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus (għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant)
- cyclophosphamide, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine jew medicini simili) użati għall-kura tal-kanċer
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- statins (atorvastatin, simvastatin u fluvastatin jew medicini simili) użati sabiex inaqqsu l-livelli għoljin ta' kolesterol
- methadone (użat għall-uġiġ)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicini Mhux Sterojdi ta' Kontra l-Infjammazzjoni - *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID))
- kontraċettivi orali
- prednisone (sterojde)
- zidovudine, magħruf ukoll bħala AZT; saquinavir (użat f'pazjenti infettati bl-HIV)
- medicini għad-dijabete bħal chlorpropamide, glibenclamide, glipizide jew tolbutamide
- theophylline (użat fil-kontroll tal-ażżma)
- vitamina A (suppliment nutrittiv)

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew haadt dan l-aħhar xi medicini ohra, anki daww mingħajr ricetta.

## Meta tiehu Diflucan mal-ikel u x-xorb

Tista' tiehu l-medicina tiegħek mal-ikel jew mhux mal-ikel.

## Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, qieghda tipprova tohroġ tqila jew qieghda tredda'. M'għandekx tiehu Diflucan waqt tqala jew waqt it-treddigh sakemm ma jkunx qallek biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Meta ssuq vetturi jew thaddem magni, ftakar li xi drabi tista' tistordi jew ikollok xi aċċessjoni.

## **Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diflucan**

Din il-medicina fiha ammont żgħir ta' lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li inti ma tittollerax ċertu zokkor, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **3. KIF GHANDEK TIEHU DIFLUCAN**

Dejjem ghandek tiehu l-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ibla' l-kapsula shiha ma' tazza ilma.

#### **Adulti**

150 mg bhala doża wahda

Xi kultant it-tobba jagħtu dozi differenti minn dawn. Dejjem ghandek tiehu l-medicina tiegħek skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Anzjani**

Ghandha tinghata d-doża normali tal-adulti.

#### **Pazjenti bi problemi fil-kliewi**

Ghandha tinghata d-doża normali tal-adulti.

#### **Wara kemm tibda taħdem il-kura?**

##### **Traxx vaġinali**

Il-kundizzjoni tiegħek ghandha tibda taqleb għall-aħjar fi ftit jiem – xi nisa jinnotaw titjib f'jum wiehed.

Jekk il-kundizzjoni tiegħek ma tghibx għal kollox wara ftit jiem ghandek terġa' tmur tkellem lit-tabib.

##### **Infezzjoni ta' traxx tal-pene**

Il-kundizzjoni tiegħek ghandha tibda tghib fi ftit jiem izda tista' ddum sa ġimgħa.

Jekk il-kundizzjoni tiegħek ma tghibx għal kollox wara ġimgħa, ghandek terġa' tmur tkellem lit-tabib.

#### **Jekk tiehu Diflucan aktar milli suppost**

Jekk tiehu hafna kapsuli f'daqqa, tista' thossok ma tiflahx. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' emerġenza minnufih. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jġieghluk tisma', tara jew thoss affarijiet li ma jeżistux (allucinazzjoni u mġiba paranojja). Il-kura għas-sintomi (flimkien ma' miżuri ta' appoġġ u tindif tal-istonku jekk ikun meħtieġ) tista' tkun adegwata.

#### **Jekk tinsa tiehu Diflucan**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Jekk ikun sar il-hin għad-doża li jmisssek, tihux dik id-doża li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bħal kull medicina oħra, Diflucan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Ċerti nies jizviluppaw reazzjonijiet allergiċi għalkemm **reazzjonijiet allergiċi** serji huma rari. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

- tħarhir f'daqqa, diffikultà biex tiehu n-nifs jew għafis fis-sider
- nefha fil-kappell tal-ghajn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- ħakk mal-ġisem kollu, hmura tal-ġilda jew ponot homor bil-ħakk
- raxx tal-ġilda
- reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal raxx li jikkawża nfafet (dan jista' jaffettwa l-ħalq u l-ilsien).

Diflucan jista' jaffettwalek il-kliewi tiegħek. Sinjali ta' problemi fil-kliewi jinkludu:

- gheja
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' l-ghajnejn (suffejra)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf id-Diflucan u **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

##### Effetti sekondarji oħrajn:

Barra minn hekk, jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Effetti sekondarji komuni li jaffettwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 100 huma elenkati hawn:

- uġiġh ta' ras
- skumdità fl-istonku, dijareja, dardir, rimettar
- zidiet fit-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied
- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni li jaffettwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 1,000 huma elenkati hawn taht:

- tnaqqis fiċ-ċelloli homor tad-demem li jista' jagħmel il-ġilda pallida u johloq dgħjufija jew qtugħ ta' nifs
- nuqqas ta' aptit
- inabilità li torqod, thossok bi nġhas
- aċċessjoni, sturdament, sensazzjoni ta' tidwir, tingiż, qris jew tirziħ, bidla fis-sens tat-togħma
- stitikezza, diġestjoni diffiċli, gass, ħalq xott
- uġiġh fil-muskoli
- ħsara fil-fwied jew sfurija tal-ġilda u l-ghajnejn (suffejra)
- ponot bil-ħakk, infafet (horriqija), ħakk, zieda fl-gharaq
- gheja, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, deni

Effetti sekondarji rari li jaffettwaw minn pazjent 1 sa 10 minn kull 10,000 huma elenkati hawn taht:

- inqas ċelloli bojod tad-demem min-normal li jgħinu fid-difiża ta' infezzjonijiet u ċelloli tad-demem li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada
- kulur aħmar jew vjola tal-ġilda li jista' jkun ikkawżat minn għadd baxx ta' plejtlits, bidliet oħrajn fiċ-ċelloli tad-demem
- potassju baxx fid-demem
- bidliet fil-kimika tad-demem (livelli għoljin ta' kolesterol fid-demem, xaħmijiet)
- roġħda
- elettrokardjogramma mhux normali (ECG), bidla fir-rata jew fir-rittmu tal-qalb

- insuffiċjenza tal-fwied
- rezzjonijiet allergiċi (xi kultant severi inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda, reazzjonijiet severi tal-ġilda, nefha fix-xofftejn jew fil-wieċ
- telf ta' xagħar

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦŻEN DIFLUCAN

- Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Diflucan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen f'temperatura taht 30°C.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Diflucan

- Is-sustanza attiva hija fluconazole.
- Kull kapsula iebsa fiha fluconazole 150 mg.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

**Kontenut tal-kapsula:** lactose monohydrate, lamtu tal-qamħirrum, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate u sodium laurilsulfate.

**Kompożizzjoni tal-qoxra tal-kapsula:** Ġelatina, titanium dioxide (E171) u patent blue V (E131)

**Linka tal-istampar:** Shellac (glejż), iron oxide iswed, alkohol N-Butyl, alkohol deidratat, ilma ppurifikat, propylene glycol, methylated spirit industrijali, isopropyl alcohol, soluzzjoni qawwija ta' ammonja, potassium hydroxide

### Id-dehra ta' Diflucan u l-kontenuti tal-pakkett

- Diflucan 150 mg kapsuli iebsin għandhom il-parti ewlenija blu turkważ u l-parti ta' fuq blu turkważ. Għandhom "FLU-150" u "Pfizer" b'inka sewda stampata fuqhom.
- Diflucan jigi f'pakkett ta' folji li jkun fih kapsula waħda.

### Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri u fiż-ŻEE taht l-ismijiet li ġejjin:**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'**

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {MA/Aġenzija}: [Sabiex timentela mill-pajjiż]

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

**Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) kapsuli ta' 50 mg**  
**Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) kapsuli ta' 100 mg**  
**Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) kapsuli ta' 150 mg**  
**Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) kapsuli ta' 200 mg**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]  
fluconazole

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Diflucan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Diflucan
3. Kif għandek tiehu Diflucan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Diflucan
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHU DIFLUCAN U GĦALXIEX JINTUŻA

Diflucan huwa wiehed minn grupp ta' mediċini msejha "antifungali". Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Diflucan jintuża biex jikkura infezzjonijiet ikkawżati minn fungi u jista' jintuża wkoll biex iwaqqfek milli tiehu infezzjoni kandidali. L-aktar kawża komuni ta' infezzjoni fungali hija hmira msejha *Candida*.

### Adulti

Tista' tingħata din il-mediċina mit-tabib tiegħek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-mohħ
- *Coccidioidomycosis* – marda fis-sistema bronkopulmonari
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina.
- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġigh fil-halq relatat mad-dentatura
- Traxx ġenitali – infezzjoni tal-vagina jew tal-pene
- Infezzjonijiet tal-ġilda – eż. athlete's foot, ħzieża, jock itch, infezzjoni tad-dwiefer

Tista' tingħata wkoll Diflucan biex:

- twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa' tfeġġ
- twaqqaf it-traxx mukożali milli jerġa' jfeġġ
- tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaginali
- ma tihux infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa u ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)

### **Tfal u adoloxxenti (0 sa 17-il sena)**

Tista' tinghata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li gejjin.

- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passagġ tal-awrina
- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali ġol-mohh

Tista' tinghata Diflucan ukoll biex:

- Iżommok milli tiehu infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)
- Twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ

## **2. QABEL MA TIEHU DIFLUCAN**

### **Tihux Diflucan jekk inti**

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal fluconazole, għal medicini ohrajn li haadt sabiex tikkura infezzjonijiet fungali jew sustanzi ohra ta' Diflucan. Is-sintomi jistghu jinkludu ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs
- qiegħed tiehu astemizole, terfenadine (medicini antistamini għall-allergiji)
- qed tiehu cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku)
- qed tiehu pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
- qed tiehu quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb)
- qed tiehu erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet).

### **Oqghod attent hafna b'Diflucan**

#### **Għid lit-tabib tieghek jekk inti:**

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliwi
- tbat minn mard tal-qalb, inkluzi problemi bir-ritmu tal-qalb
- għandek livelli mhux normali ta' potassju, kalċju jew manjeżju fid-demm tieghek
- tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda severi (ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs).

### **Meta tiehu medicini ohra**

Għid lit-tabib tieghek **minnufih** jekk inti qed tiehu astemizole, terfenadine (medicina antistamina għall-allergiji) jew cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku) jew pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali) jew quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb) jew erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet). Ma tistax tiehu dawn il-medicini ma' Diflucan (ara sezzjoni: "Tihux Diflucan jekk inti").

Hemm xi medicini li jistghu jaffettwaw lil Diflucan jew jiġu affettwati minnu. Kun żgur li t-tabib tieghek ikun jaf jekk inti tkun qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li gejjin:

- rifampicin jew rifabutin (antibijotiċi għall-infezzjonijiet)
- alfentanil, fentanyl (użati bħala anestetiku)
- amitriptyline, nortriptyline (użati bħala anti-depressanti)
- amphotericin B, voriconazole (anti-fungali)
- medicini li jraqu d-demm sabiex jevitaw it-tagħqid tad-demm (warfarin jew medicini simili)
- benzodiazepines (midazolam, triazolam jew medicini simili) użati sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà
- carbamazepine, phenytoin (użati għall-kura tal-aċċessjonijiet)
- nifedipine, isradipine, amlodipine felodipine u losartan (għall-ipertensjoni - pressjoni għolja tad-demm)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus (għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant)

- cyclophosphamide, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine jew mediċini simili) użati għall-kura tal-kanċer
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- statins (atorvastatin, simvastatin u fluvastatin jew mediċini simili) użati sabiex inaqqsu l-livelli għoljin ta' kolesterol
- methadone (użat għall-uġigh)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Mediċini Mhux Sterojdi ta' Kontra l-Infjammazzjoni - *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID))
- kontraċettivi orali
- prednisone (sterojde)
- zidovudine, maghruf ukoll bħala AZT; saquinavir (użat f'pazjenti infettati bl-HIV)
- mediċini għad-dijabete bħal chlorpropamide, glibenclamide, glipizide jew tolbutamide
- theophylline (użat fil-kontroll tal-ażżma)
- vitamina A (suppliment nutrittiv)

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

### **Meta tiehu Diflucan mal-ikel u x-xorb**

Tista' tiehu l-mediċina tiegħek mal-ikel jew mhux mal-ikel.

### **Tqala u treddigh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, qiegħda tipprova tohrog tqila jew qiegħda tredda'. M'għandekx tiehu Diflucan waqt tqala jew waqt it-treddigh sakemm ma jkunx qallek biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Meta ssuq vetturi jew thaddem magni, ftakar li xi drabi tista' tistordi jew ikollok xi aċċessjoni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diflucan**

Din il-mediċina fiha ammont żgħir ta' lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li inti ma tittollerax ċertu zokkor, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

## **3. KIF GHANDEK TIEHU DIFLUCAN**

**Dejjem għandek tiehu l-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib.** Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ibla' l-kapsula shiha ma' tazza ilma. L-aħjar li tiehu l-kapsuli tiegħek fl-istess hin tal-gurnata.

Id-dozi normali ta' din il-mediċina għal infezzjonijiet differenti huma mogħtija hawn taht:

## Adulti

| Kundizzjoni                                                                                                                               | Doża                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Għal-kura ta' meningite kriptokokkali                                                                                                     | 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 200 sa 400 mg darba kuljum għal 6 sa 8 ġimgħat jew iktar jekk ikun hemm bżonn. Xi kultant, id-doži huma miżjudin sa 800 mg                                                                                                   |
| Biex twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ                                                                                 | 200 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                                                          |
| Biex tikkura <i>Coccidioidomycosis</i>                                                                                                    | 200 sa 400 mg darba kuljum minn hdx il-xahar għal mhux aktar minn 24 xahar. Xi kultant, id-doži huma miżjudin sa 800 mg                                                                                                                                   |
| Biex tikkura infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                                  | 800 mg fl-ewwel jum imbagħad 400 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                             |
| Biex tikkura infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġiħ fil-halq relatat mad-dentatura                  | 200 mg sa 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 100 mg sa 200 mg sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                      |
| Biex tikkura traxx mukożali – id-doża tiddependi fuq fejn tkun tinsab l-infezzjoni                                                        | 50 sa 400 mg darba kuljum għal 7 sa 30 jum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                                   |
| Biex twaqqaf infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma                                                        | 100 mg sa 200 mg darba kuljum, jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa, filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                              |
| Biex tikkura traxx ġenitali                                                                                                               | 150 mg bħala doża waħda                                                                                                                                                                                                                                   |
| Biex tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaginali                                                                                              | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 doži (jum 1, 4 u 7) u mbagħad darba fil-ġimgħa għal 6 xhur filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                           |
| Biex tikkura infezzjoni fungali tal-ġilda u tad-dwiefer                                                                                   | Jiddependi fuq is-sit tal-infezzjoni 50 mg darba kuljum, 150 mg darba fil-ġimgħa, 300 mg sa 400 mg darba fil-ġimgħa għal 1 sa 4 ġimgħat (Athlete's foot tista' ddum sa 6 ġimgħat, għal kura ta' infezzjoni tad-dwiefer sakemm id-difer infettat jinbidel) |
| Biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa u ma tkunx qieghda taħdem kif suppost) | 200 sa 400 mg darba kuljum filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                                                                   |

## Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena

Segwi d-doża li tak it-tabib tiegħek (jew il-pożologija tal-adulti jew il-pożologija tat-tfal).

## Tfal sa 11-il sena

Id-doża massima għat-tfal hija ta' 400 mg kuljum.

Id-doża tkun ibbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla f'kilogrammi.

| <b>Kundizzjoni</b>                                                                                                                                             | <b>Doża ta' kuljum</b>                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traxx mukuża u infezzjonijiet tal-gerżuma kkawżati minn <i>Candida</i> – doża u żmien jiddependu fuq is-severità tal-infezzjoni u fuq fejn tinsab l-infezzjoni | 3 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (jistgħu jingħataw 6 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem fl-ewwel jum) |
| Meningite kriptokokkali jew infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                                        | 6 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |
| Biex iżomm lit-tfal milli jiehdu infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tagħhom ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)                  | 3 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |

#### **Użu fi tfal ta' bejn iż-0 u l-4 ġimghat**

Użu fi tfal ta' bejn it-3 u l-4 ġimghat:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull jumejn. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 48 siegħa.

Użu fi tfal ta' inqas minn ġimagħtejn:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 3 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 72 siegħa.

Xi kultant it-tobba jagħtu dozi differenti minn dawn. Dejjem għandek tiehu l-mediċina tiegħek skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Anzjani**

Għandha tingħata d-doża normali tal-adulti sakemm m'għandekx problemi fil-kliewi.

#### **Pazjenti bi problemi fil-kliewi**

It-tabib jista' jibdillek id-doża, skont il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

#### **Jekk tiehu Diflucan aktar milli suppost**

Jekk tiehu hafna kapsuli f'daqqa, tista' thossok ma tiflaħx. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' emerġenza minnufih. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jġieghluk tisma', tara jew thoss affarijiet li ma jeżistux (allucinazzjoni u mġiba paranojja). Il-kura għas-sintomi (flimkien ma' miżuri ta' appoġġ u tindif tal-istonku jekk ikun meħtieġ) tista' tkun adegwata.

#### **Jekk tinsa tiehu Diflucan**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, huwa malli tiftakar. Jekk ikun sar il-hin għad-doża li jmissek, tihux dik id-doża li tkun insejt.

**Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

### **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bħal kull mediċina oħra, Diflucan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Ċerti nies jizviluppaw reazzjonijiet allergiċi għalkemm **reazzjonijiet allergiċi** serji huma rari. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

- tharhir f'daqqa, diffikultà biex tiehu n-nifs jew għafis fis-sider
- nefha fil-kappell tal-ghajn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- ħakk mal-ġisem kollu, ħmura tal-ġilda jew ponot ħomor bil-ħakk
- raxx tal-ġilda

- reazzjonijiet severi fil-gilda bhal raxx li jikkawża nfafet (dan jista' jaffettwa l-halq u l-ilsien).

Diflucan jista' jaffetwalek il-kliewi tieghek. Sinjali ta' problemi fil-kliewi jinkludu:

- gheja
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- sfurija tal-gilda tieghek jew tal-abjad ta' l-ghajnejn (suffejra)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf id-Diflucan u **kellem lit-tabib tieghek minnufih**.

#### **Effetti sekondarji ohrajn:**

Barra minn hekk, jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Effetti sekondarji komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100 huma elenkati hawn:

- ugiġh ta' ras
- skumdità fl-istonku, dijareja, dardir, rimettar
- zidiet fit-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied
- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000 huma elenkati hawn taht:

- tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demem li jista' jagħmel il-gilda pallida u johloq dgħujfija jew qtugħ ta' nifs
- nuqqas ta' aptit
- inabilità li torqod, thossok bi nġhas
- aċċessjoni, sturdament, sensazzjoni ta' tidwir, tingiż, qris jew tirziħ, bidla fis-sens tat-togħma
- stitikezza, diġestjoni diffiċli, gass, ħalq xott
- ugiġh fil-muskoli
- ħsara fil-fwied jew sfurija tal-gilda u l-ghajnejn (suffejra)
- ponot bil-ħakk, infafet (horriqija), ħakk, zieda fl-gharaq
- gheja, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, deni

Effetti sekondarji rari li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000 huma elenkati hawn taht:

- inqas ċelloli bojod tad-demem min-normal li jgħinu fid-difiża ta' infezzjonijiet u ċelloli tad-demem li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada
- kulur aħmar jew vjola tal-gilda li jista' jkun ikkawżat minn għadd baxx ta' plejtlits, bidliet ohrajn fiċ-ċelloli tad-demem
- potassju baxx fid-demem
- bidliet fil-kimika tad-demem (livelli għoljin ta' kolesterol fid-demem, xahmijiet)
- roġħda
- elettrokardjogramma mhux normali (ECG), bidla fir-rata jew fir-rittmu tal-qalb
- insuffiċjenza tal-fwied
- rezzjonijiet allergiċi (xi kultant severi inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-gilda, reazzjonijiet severi tal-gilda, nefha fix-xofftejn jew fil-wiċċ
- telf ta' xagħar

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **5. KIF TAĦŻEN DIFLUCAN**

- Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Diflucan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen f'temperatura taht 30°C

Il-medicini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Diflucan

Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg, 100 mg, 150 mg or 200 mg ta' fluconazole.

Is-sustanzi l-oħra huma:

**Kontenut tal-kapsula:** lactose monohydrate, lamtu tal-qamħirrum, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate u sodium laurilsulfate

### Kompożizzjoni tal-qoxra tal-kapsula:

**Kapsuli iebsin ta' 50 mg:** ġelatina, titanium dioxide (E171) u patent blue V (E131)

**Kapsuli iebsin ta' 100 mg:** ġelatina, titanium dioxide (E171), erythrosin (E127) u patent blue V (E131)

**Kapsuli iebsin ta' 150 mg:** ġelatina, titanium dioxide (E171) u patent blue V (E131)

**Kapsuli iebsin ta' 200 mg:** ġelatina, titanium dioxide (E171), erythrosin (E127) u indigo carmine (E132)

**Linka tal-istampar:** Shellac (glejż), iron oxide iswed, alkohol N-Butyl, alkohol deidratat, ilma ppurifikat, propylene glycol, methylated spirit industrijali, isopropyl alcohol, soluzzjoni qawwiya ta' ammonja, potassium hydroxide

### Id-dehra ta' Diflucan kapsuli iebsin ta' 50 mg, 100 mg, 150 mg u 200 mg u l-kontenuti tal-pakkett

- Diflucan 50 mg kapsuli iebsin għandhom il-parti ewlenija bajda u l-parti ta' fuq blu turkważ. Għandhom "FLU-50" u "Pfizer" b'inka sewda stampata fuqhom.
- Diflucan 100 mg kapsuli iebsin għandhom il-parti ewlenija bajda u l-parti ta' fuq blu. Għandhom "FLU-100" u "Pfizer" b'inka sewda stampata fuqhom.
- Diflucan 150 mg kapsuli iebsin għandhom mil-parti ewlenija blu turkważ u l-parti ta' fuq blu turkważ. Għandhom "FLU-150" u "Pfizer" b'inka sewda stampata fuqhom.
- Diflucan 200 mg kapsuli iebsin għandhom il-parti ewlenija bajda u l-parti ta' fuq vjola. Għandhom "FLU-200" u "Pfizer" b'inka sewda stampata fuqhom.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg u 200 mg jigi f'pakketti ta' 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 jew 500 kapsula iebsa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

### Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri u fiż-ŻEE taht l-ismijiet li ġejjin:

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {MA/Aġenzija}: [Sabiex timentela mill-pajjiż]

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### **Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 5 mg/ml soluzzjoni orali**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

fluconazole

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Diflucan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Diflucan
3. Kif għandek tiehu Diflucan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Diflucan
6. Aktar tagħrif

### **1. X'INHU DIFLUCAN U GħALXIEX JINTUŻA**

Diflucan huwa wiehed minn grupp ta' medicini msejha "antifungali". Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Diflucan jintuża biex jikkura infezzjonijiet ikkawżati minn fungi u jista' jintuża wkoll biex iwaqqfek milli tiehu infezzjoni kandidali. L-aktar kawża komuni ta' infezzjoni fungali hija hmira msejha *Candida*.

#### **Adulti**

Tista' tinghata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-moħħ
- *Coccidioidomycosis* – marda fis-sistema bronkopulmonari
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina
- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġiġħ fil-halq relatat mad-dentatura
- Traxx ġenitali – infezzjoni tal-vaġina jew tal-pene
- Infezzjonijiet tal-gilda – eż. athlete's foot, hżieža, jock itch, infezzjoni tad-dwiefer

Tista' tinghata wkoll Diflucan biex:

- twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa' tfeġġ
- twaqqaf it-traxx mukożali milli jerga jfeġġ
- tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaginali
- biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek tkun dgħajfa u ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)

#### **Tfal u adoloxxenti (0 sa 17-il sena)**

Tista' tinghata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina
- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-moħħ

Tista' tinghata Diflucan ukoll biex:

- Iżommok milli tiehu infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tiegħek ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)
- Twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ

## 2. QABEL MA TIEHU DIFLUCAN

### Tihux Diflucan jekk inti

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal fluconazole, għal mediċini oħrajn li haadt sabiex tikkura infezzjonijiet fungali jew sustanzi oħra ta' Diflucan. Is-sintomi jistgħu jinkludu ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs
- qiegħed tiehu astemizole, terfenadine (mediċini antistamini għall-allergiji)
- qed tiehu cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku)
- qed tiehu pimozone (użat għall-kura ta' mard mentali)
- qed tiehu quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb)
- qed tiehu erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet).

### Oqghod attent hafna b'Diflucan

#### Għid lit-tabib tiegħek jekk inti:

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliwi
- tbat minn mard tal-qalb, inkluzi problemi bir-ritmu tal-qalb
- għandek livelli mhux normali ta' potassju, kalċju jew manjeżju fid-demem tiegħek
- tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda severi (ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs).

#### Meta tiehu mediċini oħra

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk inti qed tiehu astemizole, terfenadine (mediċina antistamina għall-allergiji) jew cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku) jew pimozone (użat għall-kura ta' mard mentali) jew quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb) jew erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet). Ma tistax tiehu dawn il-mediċini ma' Diflucan (ara sezzjoni: "Tihux Diflucan jekk inti").

Hemm xi mediċini li jistgħu jaffettwaw lil Diflucan jew jiġu affettwati minnu. Kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk inti tkun qed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- rifampicin jew rifabutin (antibijotiċi għall-infezzjonijiet)
- alfentanil, fentanyl (użati bħala anestetiku)
- amitriptyline, nortriptyline (użati bħala anti-depressanti)
- amphotericin B, voriconazole (anti-fungali)
- mediċini li jraqu d-demem sabiex jevitaw it-tagħqid tad-demem (warfarin jew mediċini simili)
- benzodiazepines (midazolam, triazolam jew mediċini simili) użati sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà
- carbamazepine, phenytoin (użati għall-kura tal-aċċessjonijiet)
- nifedipine, isradipine, amlodipine felodipine u losartan (għall-ipertensjoni - pressjoni għolja tad-demem)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus (għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant)
- cyclophosphamide, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine jew mediċini simili) użati għall-kura tal-kancer
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- statins (atorvastatin, simvastatin u fluvastatin jew mediċini simili) użati sabiex inaqqsu l-livelli għoljin ta' kolesterol
- methadone (użat għall-uġiġ)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Mediċini Mhux Sterojdi ta' Kontra l-Infjammazzjoni - Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID))
- kontraċettivi orali
- prednisone (sterojde)

- zidovudine, magħruf ukoll bħala AZT; saquinavir (użat f'pazjenti infettati bl-HIV)
- mediċini għad-dijabete bħal chlorpropamide, glibenclamide, glipizide jew tolbutamide
- theophylline (użat fil-kontroll tal-ażżma)
- vitamina A (suppliment nutrittiv)

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

### Meta tiehu Diflucan mal-ikel u x-xorb

Diflucan jista' jittiehed kemm mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, qiegħda tipprova tohroġ tqila jew qiegħda tredda'. M'għandekx tiehu Diflucan waqt tqala jew waqt it-treddigh sakemm ma jkunx qallek biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Meta ssuq vetturi jew thaddem magni, ftakar li xi drabi tista' tistordi jew ikollok xi aċċessjoni.

### Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diflucan

Diflucan fih sucrose (zokkor).

- Jekk tbat i minn intolleranza għal ċertu zokkor, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Doži ta' 10 ml fihom 1.3 g ta' zokkor. Dan għandu jitqies jekk għandek id-dijabete.
- Jista' jagħmel hsara lil snienek jekk użat għal perjodi ta' iktar minn ġimagħtejn.

Diflucan fih ukoll glycerol. Glycerol jista' jikkawża uġiġħ ta' ras, tqallib ta' stonku u dijarrea.

## 3. KIF GHANDEK TIEHU DIFLUCAN

Dejjem għandek tiehu l-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doži normali ta' din il-mediċina għal infezzjonijiet differenti huma mogħtija hawn taht.

L-aħjar li tiehu l-mediċina fl-istess hin tal-ġurnata kuljum.

### Adulti

| Kundizzjoni                                                              | Doża                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Għal-kura ta' meningite kriptokokkali                                    | 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 200 sa 400 mg darba kuljum għal 6 sa 8 ġimgħat jew iktar jekk ikun hemm bżonn. Xi kultant, id-doži huma miżjudin sa 800 mg |
| Biex twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfegġ                | 200 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                        |
| Biex tikkura <i>Coccidioidomycosis</i>                                   | 200 sa 400 mg darba kuljum minn hax il-xahar għal mhux aktar minn 24 xahar. Xi kultant, id-doži huma miżjudin sa 800 mg                                 |
| Biex tikkura infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i> | 800 mg fl-ewwel jum imbagħad 400 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                           |

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biex tikkura infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġiħ fil-halq relatat mad-dentatura                  | 200 mg sa 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 100 mg sa 200 mg sakemm jghidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                      |
| Biex tikkura traxx mukożali – id-doża tiddependi fuq fejn tkun tinsab l-infezzjoni                                                        | 50 sa 400 mg darba kuljum għal 7 sa 30 jum sakemm jghidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                                   |
| Biex twaqqaf infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma                                                        | 100 mg sa 200 mg darba kuljum, jew 200 mg 3 darbiet fil-gimgha, filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                              |
| Biex tikkura traxx ġenitali                                                                                                               | 150 mg bhala doża waħda                                                                                                                                                                                                                                   |
| Biex tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaginali                                                                                              | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 doži (jum 1, 4 u 7) u mbagħad darba fil-gimgha għal 6 xhur filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                           |
| Biex tikkura infezzjoni fungali tal-ġilda u tad-dwiefer                                                                                   | Jiddependi fuq is-sit tal-infezzjoni 50 mg darba kuljum, 150 mg darba fil-gimgha, 300 mg sa 400 mg darba fil-gimgha għal 1 sa 4 ġimghat (Athlete's foot tista' ddum sa 6 ġimghat, għal kura ta' infezzjoni tad-dwiefer sakemm id-difer infettat jinbidel) |
| Biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa u ma tkunx qieghda taħdem kif suppost) | 200 sa 400 mg darba kuljum filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                                                                   |

#### Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena

Segwi d-doża li tak it-tabib tiegħek (jew id-doża tal-adulti jew id-doża tat-tfal).

#### Tfal sa 11-il sena

Id-doża massima għat-tfal hija ta' 400 mg kuljum.

Id-doża tkun ibbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla f'kilogrammi.

| Kundizzjoni                                                                                                                                                    | Doża ta' kuljum                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traxx mukuża u infezzjonijiet tal-gerżuma kkawżati minn <i>Candida</i> – doża u żmien jiddependu fuq is-severità tal-infezzjoni u fuq fejn tinsab l-infezzjoni | 3 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (jistgħu jingħataw 6 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem fl-ewwel jum) |
| Meningite kriptokokkali jew infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                                        | 6 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |
| Biex iżomm lit-tfal milli jiehdu infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tagħhom ma tkunx qieghda taħdem kif suppost)                  | 3 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |

#### Użu fi tfal ta' bejn iż-0 sa 4 ġimghat

Użu fi tfal ta' bejn it-3 u l-4 ġimghat:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 2 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 48 siegħa.

Użu fi tfal ta' inqas minn ġimagħtejn:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 3 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 72 siegħa.

Xi kultant it-tobba jaghtu dozi differenti minn dawn. Dejjem għandek tiehu l-medicina tiegħek skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Anzjani**

Għandha tingħata d-doża normali tal-adulti sakemm m'għandekx problemi fil-kliewi.

### **Pazjenti bi problemi fil-kliewi**

It-tabib jista' jibdillek id-doża, skont il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

### **Jekk tiehu Diflucan aktar milli suppost**

Jekk tiehu hafna Diflucan tista' thossok ma tiflahx. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' emerġenza minnufih. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jġieghluk tisma', tara jew thoss affarijiet li ma jeżistux (allucinazzjoni u mgħiba paranoja). Il-kura għas-sintomi (flimkien ma' miżuri ta' appoġġ u tindif tal-istonku jekk ikun meħtieġ) tista' tkun adegwata.

### **Jekk tinsa tiehu Diflucan**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, huwa malli tiftakar. Jekk ikun sar il-hin għad-doża li jmissek, tihux dik id-doża li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina ohra, Diflucan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Ċerti nies jizviluppaw reazzjonijiet allergiċi għalkemm reazzjonijiet allergiċi serji huma rari. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih.**

- tħarhir f'daqqa, diffikultà biex tiehu n-nifs jew għafis fis-sider
- nefha fil-kappell tal-ġajn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- ħakk mal-ġisem kollu, hmura tal-ġilda jew ponot homor bil-ħakk
- raxx tal-ġilda
- reazzjonijiet severi fil-ġilda bhal raxx li jikkawża nfafet (dan jista' jaffettwa l-halq u l-ilsien).

Diflucan jista' jaffettwalek il-kliewi tiegħek. Sinjali ta' problemi fil-kliewi jinkludu:

- gheja
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' l-ġajnejn (suffejra)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf id-Diflucan u **kellem lit-tabib tiegħek minnufih.**

### **Effetti sekondarji ohrajn:**

Barra minn hekk, jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Effetti sekondarji komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100 huma elenkati hawn:

- uġiġh ta' ras
- skumdità fl-istonku, dijareja, dardir, rimettar
- zidiet fit-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied
- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000 huma elenkati hawn taht:

- tnaqqis fiċ-ċelloli homor tad-demem li jista' jagħmel il-ġilda pallida u johloq dgħujfija jew qtugħ ta' nifs

- nuqqas ta' aptit
- inabilità li torqod, thossok bi nghan
- aċċessjoni, sturdament, sensazzjoni ta' tidwir, tingiz, qris jew tirzih, bidla fis-sens tat-toghma
- stitikezza, diġestjoni diffiċli, gass, ħalq xott
- uġiġh fil-muskoli
- ħsara fil-fwied jew sfurija tal-ġilda u l-ġhajnejn (suffejra)
- ponot bil-ħakk, infafet (ħorriqija), ħakk, zieda fl-ġharaq
- għeja, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, deni

Effetti sekondarji rari li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000 huma elenkati hawn taht:

- inqas ċelloli bojod tad-demmm min-normal li jghinu fid-difiża ta' infezzjonijiet u ċelloli tad-demmm li jghinu sabiex tieqaf il-fsada
- kulur aħmar jew vjola tal-ġilda li jista' jkun ikkawżat minn għadd baxx ta' plejtlits, bidliet oħrajn fiċ-ċelloli tad-demmm
- potassju baxx fid-demmm
- bidliet fil-kimika tad-demmm (livelli għoljin ta' kolesterol fid-demmm, xahmijiet)
- roġħda
- elettrokardjogramma mhux normali (ECG), bidla fir-rata jew fir-rittmu tal-qalb
- insuffiċjenza tal-fwied
- rezzjonijiet allergiċi (xi kultant severi inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda, reazzjonijiet severi tal-ġilda, nefha fix-xofftejn jew fil-wieċ)
- telf ta' xagħar

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦŻEN DIFLUCAN

- Din il-medicina m'ghandhiex bżonn hażna speċjali.
- Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Diflucan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-flixxkun wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Ladarba miftuħ, Diflucan jista' jintuża għal massimu ta' 30 jum.
- Tużax dan il-medicina jekk tinnota sinjali ta' deterjorazzjoni bħal riħa mhux normali, telf tal-kulur tal-prodott, trab li jidher jew kristillizzazzjoni.

Il-medicini m'ghandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghandekx bżonn. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Diflucan

- Is-sustanza attiva hija fluconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, glycerol 85%, ilma ppurifikat, citric acid monohydrate, sodium citrate u toghma tal-likwidu taċ-ċirasa.

### Id-dehra ta' Diflucan u l-kontenuti tal-pakkett

Diflucan huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal kemmxejn safra b'viskożità akbar mill-ilma u jiġi pprovdut fi flixxkun tal-ħġieġ kulur l-ambra b'kappa bil-kamin, li fih 750 mg fluconazole. Daqs tal-pakkett 150 ml.

### Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri u fiż-ŻEE taht l-ismijiet li ġejjin:**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {MA/Aġenzija} [Sabiex timtela mill-pajjiż]:

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### **Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali** **Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I) 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]  
fluconazole

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Diflucan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Diflucan
3. Kif għandek tiehu Diflucan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Diflucan
6. Aktar tagħrif

### **1. X'INHU DIFLUCAN U GħALXIEX JINTUŻA**

Diflucan huwa wiehed minn grupp ta' mediċini msejha "antifungali". Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Diflucan jintuża biex jikkura infezzjonijiet ikkawżati minn fungi u jista' jintuża wkoll biex iwaqqfek milli tiehu infezzjoni kandidali. L-aktar kawża komuni ta' infezzjoni fungali hija ħmira msejha *Candida*.

#### **Adulti**

Tista' tingħata din il-mediċina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-moħħ
- *Coccidioidomycosis* – marda fis-sistema bronkopulmonari
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina
- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġigh fil-halq relatat mad-dentatura
- Traxx ġenitali – infezzjoni tal-vaġina jew tal-pene
- Infezzjonijiet tal-ġilda – eż. athlete's foot, ħzieża, jock itch, infezzjoni tad-dwiefer

Tista' tingħata wkoll Diflucan biex:

- twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa' tfeġġ
- twaqqaf it-traxx mukożali milli jerġa' jfeġġ
- tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaġinali
- biex ma tiħux infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek tkun dgħajfa u ma tkunx qieghda taħdem kif suppost)

#### **Tfal u adoloxxenti (0 sa 17-il sena)**

Tista' tingħata din il-mediċina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma
- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-moħħ

- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-demm, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina.
- Tista' tinghata Diflucan ukoll biex:
- Iżommok milli tiehu infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)
  - Twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ

## 2. QABEL MA TIEHU DIFLUCAN

### Tihux Diflucan jekk inti

- allergiku/a (tbat minn sensittività eċċessiva) għal fluconazole, għal mediċini oħrajn li haadt sabiex tikkura infezzjonijiet fungali jew sustanzi oħra ta' Diflucan. Is-sintomi jistgħu jinkludu ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs
- qiegħed tiehu astemizole, terfenadine (mediċini antistamini għall-allergiji)
- qed tiehu cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku)
- qed tiehu pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
- qed tiehu quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb).
- qed tiehu erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet).

### Oqghod attent hafna b'Diflucan

#### Għid lit-tabib tieghek jekk inti:

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliwi
- tbat minn mard tal-qalb, inkluzi problemi bir-ritmu tal-qalb
- għandek livelli mhux normali ta' potassju, kalċju jew manjeżju fid-demm tieghek
- tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda severi (ħakk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs).

#### Meta tiehu mediċini oħra

Għid lit-tabib tieghek **minnufih** jekk inti qed tiehu astemizole, terfenadine (mediċina antistamina għall-allergiji) jew cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku) jew pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali) jew quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb) jew erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet). Ma tistax tiehu dawn il-mediċini ma' Diflucan (ara sezzjoni: "Tihux Diflucan jekk inti").

Hemm xi mediċini li jistgħu jaffettwaw lil Diflucan jew jigu affettwati minnu. Kun żgur li t-tabib tieghek ikun jaf jekk inti tkun qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- rifampicin jew rifabutin (antibijotiċi għall-infezzjonijiet)
- alfentanil, fentanyl (użati bħala anestetiku)
- amitriptyline, nortriptyline (użati bħala anti-depressanti)
- amphotericin B, voriconazole (anti-fungali)
- mediċini li jraqu d-demm sabiex jevitaw it-tagħqid tad-demm (warfarin jew mediċini simili)
- benzodiazepines (midazolam, triazolam jew mediċini simili) użati sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà
- carbamazepine, phenytoin (użati għall-kura tal-aċċessjonijiet)
- nifedipine, isradipine, amlodipine felodipine u losartan (għall-ipertensjoni - pressjoni għolja tad-demm)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus (għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant)
- cyclophosphamide, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine jew mediċini simili) użati għall-kura tal-kanċer
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- statins (atorvastatin, simvastatin u fluvastatin jew mediċini simili) użati sabiex inaqqsu l-livelli għoljin ta' kolesterol
- methadone (użat għall-uġiġħ)

- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Mediċini Mhux Sterojdi ta' Kontra l-Infjammazzjoni - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID))
- kontraċettivi orali
- prednisone (sterojde)
- zidovudine, magħruf ukoll bħala AZT; saquinavir (użat f'pazjenti infettati bl-HIV)
- mediċini għad-dijabete bħal chlorpropamide, glibenclamide, glipizide jew tolbutamide
- theophylline (użat fil-kontroll tal-ażżma)
- vitamina A (suppliment nutrittiv)

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

### **Meta tiehu Diflucan mal-ikel u x-xorb**

Diflucan jista' jittiehed kemm mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### **Tqala u treddigh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, qiegħda tipprova tohroġ tqila jew qiegħda tredda'. M'għandekx tiehu Diflucan waqt tqala jew waqt it-treddigh sakemm ma jkunx qallek biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Meta ssuq vetturi jew thaddem magni, ftakar li xi drabi tista' tistordi jew ikollok xi aċċessjoni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diflucan**

Diflucan trab għal sospensjoni orali fih sucrose (zokkor).

- Jekk tbat minn intolleranza għal ċertu zokkor, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Dożi ta' 10 ml fihom 5.6 g jew aktar ta' zokkor. Dan għandu jittqies jekk għandek id-dijabete.
- Jista' jagħmel ħsara lil snienek jekk użat għal perjodi ta' iktar minn ġimagħtejn.

## **3. KIF GHANDEK TIEHU DIFLUCAN**

**Dejjem għandek tiehu l-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib.** Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

L-aħjar li tiehu l-mediċina fl-istess hin tal-ġurnata kuljum.

Id-dozi normali ta' din il-mediċina għal infezzjonijiet differenti huma mogħtija hawn taht:

### **Adulti**

| <b>Kundizzjoni</b>                                        | <b>Doża</b>                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Għal-kura ta' meningite kriptokokkali                     | 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 200 sa 400 mg darba kuljum għal 6 sa 8 ġimgħat jew iktar jekk ikun hemm bżonn. Xi kultant, id-dozi huma miżjudin sa 800 mg |
| Biex twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ | 200 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tiegħaf                                                                                                       |
| Biex tikkura <i>Coccidioidomycosis</i>                    | 200 sa 400 mg darba kuljum minn hax il-xahar għal mhux aktar minn 24 xahar. Xi kultant, id-dozi huma miżjudin sa 800 mg                                 |

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biex tikkura infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                                  | 800 mg fl-ewwel jum imbagħad 400 mg darba kuljum sakemm jghidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                             |
| Biex tikkura infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġigh fil-halq relatat mad-dentatura                 | 200 mg sa 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 100 mg sa 200 mg sakemm jghidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                      |
| Biex tikkura traxx mukożali – id-doża tiddependi fuq fejn tkun tinsab l-infezzjoni                                                        | 50 sa 400 mg darba kuljum għal 7 sa 30 jum sakemm jghidulek biex tieqaf                                                                                                                                                                                   |
| Biex twaqqaf mill-gergħu jirritornaw infezzjonijiet tal-halq u tal-gerżuma                                                                | 100 mg sa 200 mg darba kuljum, jew 200 mg 3 darbiet fil-gimgha, filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                              |
| Biex tikkura traxx ġenitali                                                                                                               | 150 mg bħala doża waħda                                                                                                                                                                                                                                   |
| Biex tnaqqas ir-rikadenza tat-traxx vaginali                                                                                              | 150 mg kull tielet jum għal total ta' 3 doži (jum 1, 4 u 7) u mbagħad darba fil-gimgha għal 6 xhur filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                           |
| Biex tikkura infezzjoni fungali tal-ġilda u tad-dwiefer                                                                                   | Jiddependi fuq is-sit tal-infezzjoni 50 mg darba kuljum, 150 mg darba fil-gimgha, 300 mg sa 400 mg darba fil-gimgha għal 1 sa 4 ġimghat (Athlete's foot tista' ddum sa 6 ġimghat, għal kura ta' infezzjoni tad-dwiefer sakemm id-difer infettat jinbidel) |
| Biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa u ma tkunx qieghda taħdem kif suppost) | 200 sa 400 mg darba kuljum filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                                                                                                                                                                   |

#### **Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena**

Segwi d-doża li tak it-tabib tiegħek (jew id-doża tal-adulti jew id-doża tat-tfal).

#### **Tfal sa 11-il sena**

Id-doża massima għat-tfal hija ta' 400 mg kuljum.

Id-doża tkun ibbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla f'kilogrammi.

| <b>Kundizzjoni</b>                                                                                                                                             | <b>Doża ta' kuljum</b>                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traxx mukuża u infezzjonijiet tal-gerżuma kkawżati minn <i>Candida</i> – doża u żmien jiddependu fuq is-severità tal-infezzjoni u fuq fejn tinsab l-infezzjoni | 3 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (jistgħu jingħataw 6 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem fl-ewwel jum) |
| Meningite kriptokokkali jew infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                                        | 6 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |
| Biex iżomm lit-tfal milli jieħdu infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tagħhom ma tkunx qieghda taħdem kif suppost)                  | 3 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |

#### **Użu fi tfal ta' bejn iż-0 u l-4 ġimghat**

Użu fi tfal ta' bejn it-3 u l-4 ġimghat:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 2 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 48 siegħa.

Użu fi tfal ta' inqas minn ġimaghatejn:

L-istess doża bhal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 3 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 72 siegħa.

Xi kultant it-tobba jagħtu doži differenti minn dawn. Dejjem għandek tiehu l-medicina tiegħek skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Anzjani**

Għandha tingħata d-doża normali tal-adulti sakemm m'għandekx problemi fil-kliewi.

### **Pazjenti bi problemi fil-kliewi**

It-tabib jista' jibdiliek id-doża, skont il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

### **Istruzzjonijiet sabiex tagħmel is-sospensjoni:**

Huwa rrakkomandat li l-ispizjar iħallat Diflucan trab għal sospensjoni orali qabel ma jagħtihielek. L-istruzzjonijiet jinsabu f'sezzjoni ta' dan il-fuljett għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

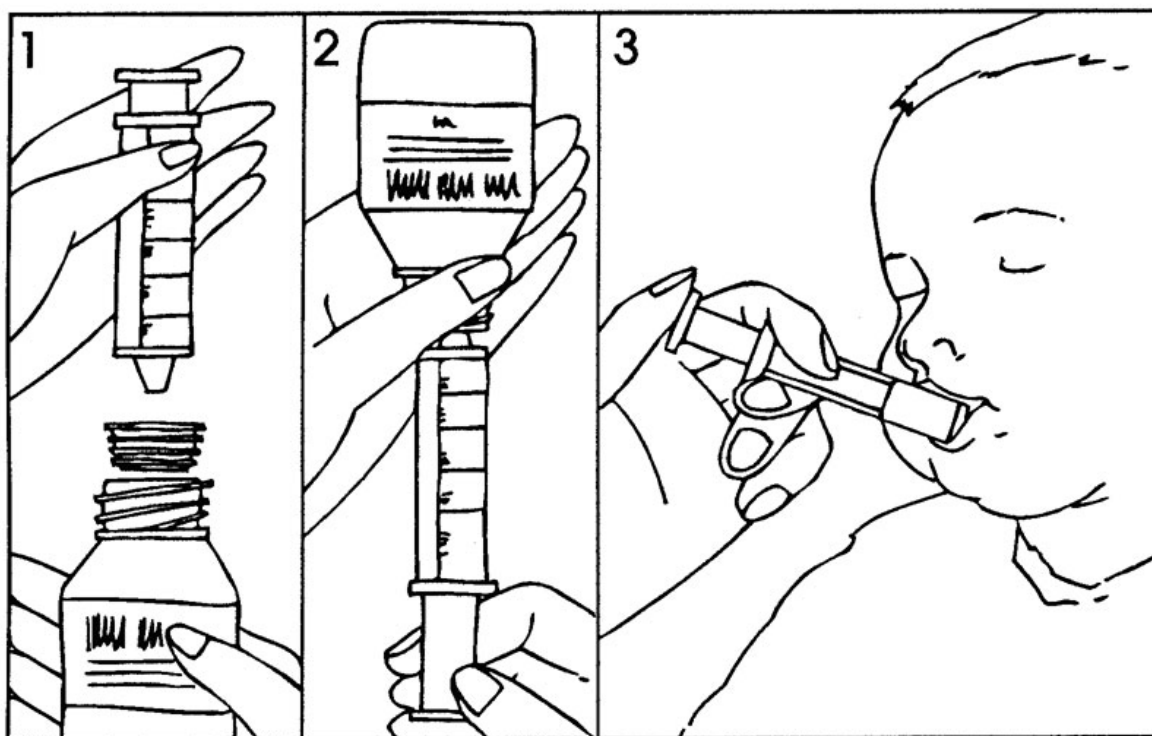
### **Istruzzjonijiet għall-użu:**

Hawwad il-flixxun magħluq tas-sospensjoni kull darba qabel ma tużaha.

### **Istruzzjonijiet għall-użu tas-siringa pedjatrika: Japplika biss jekk jinbiegħ f'pajjiżek**

Hawwad tajjeb is-sospensjoni lesta.

1. Iftaħ il-flixxun (tapp tas-sigurtà);
2. Dahhal l-adapter imwahnal mas-siringa fl-ghonq tal-flixxun (Figura 1);
3. Aqleb il-flixxun bis-siringa ta' taht fuq u igbed il-kwantità ta' sospensjoni li qallek it-tabib (Figura 2). Il-marki fuq is-siringa huma f'ml.  
Id-doża massima għat-tfal hija ta' 400 mg kuljum (ara sezzjoni 3. "Kif għandek tiehu Diflucan").
4. Nehhi s-siringa mill-flixxun;
5. Għal tfal iżgħar, il-prodott medicinali jista' jingħata direttament fil-halq mis-siringa. It-tfal għandhom jibqgħu weqfin meta jkunu qed jingħataw il-medicina. Ipponta s-siringa għol-hadd; battal is-sospensjoni bil-mod f'halq it-tifel/tifla (Figura 3). Għal tfal akbar, is-sospensjoni tista' titpoġġa f'mgħarfa u tinxtorob mit-tifel/tifla.
6. Lahlah is-siringa wara l-użu.
7. Aghlaq il-flixxun bit-tapp tas-sigurtà; l-adapter jibqa' mal-ghonq tal-flixxun.



#### **Jekk tiehu Diflucan aktar milli suppost**

Jekk tiehu hafna Diflucan tista' thossok ma tiflahx. Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' emergenza minnufih. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jgħieghluk tisma', tara jew thoss affarijiet li ma jezistux (allucinazzjoni u mgħiba paranojja). Il-kura għas-sintomi (flimkien ma' mizuri ta' appoġġ u tindif tal-istonku jekk ikun mehtieg) tista' tkun adegwata.

#### **Jekk tinsa tiehu Diflucan**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Jekk ikun sar il-hin għad-doża li jmissek, tihux dik id-doża li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina oħra, Diflucan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Ċerti nies jizviluppaw **reazzjonijiet allergiċi** għalkemm reazzjonijiet allergiċi serji huma rari. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, **kellem lit-tabib tieghek minnufih.**

- tharhir f'daqqa, diffikultà biex tiehu n-nifs jew għafis fis-sider
- nefha fil-kappell tal-ghajn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- ħakk mal-ġisem kollu, ħmura tal-ġilda jew ponot ħomor bil-ħakk
- raxx tal-ġilda
- reazzjonijiet severi fil-ġilda bhal raxx li jikkawża nfafet (dan jista' jaffettwa l-halq u l-ilsien).

Diflucan jista' jaffettwalek il-kliewi tieghek. Sinjali ta' problemi fil-kliewi jinkludu:

- gheja
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- sfurija tal-ġilda tieghek jew tal-abjad ta' l-ghajnejn (suffejra)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf id-Diflucan u **kellem lit-tabib tieghek minnufih**.

#### **Effetti sekondarji ohrajn:**

Barra minn hekk, jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Effetti sekondarji komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100 huma elenkati hawn:

- uġiġh ta' ras
- skumdità fl-istonku, dijareja, dardir, rimettar
- zidiet fit-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied
- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000 huma elenkati hawn taht:

- tnaqqis fiċ-ċelloli homor tad-demem li jista' jagħmel il-ġilda pallida u johloq dghjufija jew qtugħ ta' nifs
- nuqqas ta' aptit
- inabilità li torqod, thossok bi nġhas
- aċċessjoni, sturdament, sensazzjoni ta' tidwir, tingiż, qris jew tirziħ, bidla fis-sens tat-togħma
- stitikezza, diġestjoni diffiċli, gass, haq xott
- uġiġh fil-muskoli
- ħsara fil-fwied jew sfurija tal-ġilda u l-ġhajnejn (suffejra)
- ponot bil-ħakk, infafet (horriqija), ħakk, zieda fl-ġharaq
- gheja, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, deni

Effetti sekondarji rari li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000 huma elenkati hawn taht:

- inqas ċelloli bojod tad-demem min-normal li jgħinu fid-difiża ta' infezzjonijiet u ċelloli tad-demem li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada
- kulur aħmar jew vjola tal-ġilda li jista' jkun ikkawżat minn għadd baxx ta' plejtlits, bidliet ohrajn fiċ-ċelloli tad-demem
- potassju baxx fid-demem
- bidliet fil-kimika tad-demem (livelli għoljin ta' kolesterol fid-demem, xahmijiet)
- roġhda
- elettrokardjogramma mhux normali (ECG), bidla fir-rata jew fir-rittmu tal-qalb
- insuffiċjenza tal-fwied
- rezzjonijiet allergiċi (xi kultant severi inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda, reazzjonijiet severi tal-ġilda, nefha fix-xofftejn jew fil-wiċċ
- telf ta' xagħar

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **5. KIF TAHŻEN DIFLUCAN**

- Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Diflucan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Trab għal sospensjoni orali (flixxun ta' 60 ml): Żomm il-flixxun magħluq sew. Ahžen f'temperature taht 25°C.
- Trab għal sospensjoni orali (flixxun ta' 175 ml):
- Ahžen it-trab f'temperatura taht 25°C. Żomm il-flixxun magħluq sew.
- Ladarba rikostitwita, ahžen is-sospensjoni f'temperatura taht 30°C, tagħmilhiex fil-friza.
- Is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 ġurnata.

Il-medicini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Diflucan

Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Is-sustanzi l-oħra huma: sucrose, silica kollojdali anidruż, titanium dioxide (E 171), gomma xanthan, sodium citrate, citric acid anidruż, sodium benzoate u toghma ta' laring naturali (li fiha żejt tal-laring u maltodextrin).

**Id-Dehra ta' Diflucan 10 mg/ml u 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali u l-kontenuti tal-pakkett:**

#### **Għall-flixxun ta' 60 ml:**

- Diflucan 10 mg/ml u 40 mg/ml trab għal sospensjoni orali huwa trab xott abjad għal ofwajt: Wara li żżid l-ilma mat-trab (kif hemm miktub fil-fuljett għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa), tiġi prodotta sospensjoni b'toghma tal-laring li fiha l-ekwivalenti ta' 10 mg jew 40 mg ta' fluconazole għal kull ml.
- F'kull flixxun, it-tahlita ta' trab u ilma tagħmel 35 ml ta' sospensjoni.
- Mgħarfa tal-kejl ta' 5 ml u/jew siringa mmarkata ta' 5 ml b'adapter tal-flixxun li jintgħafas 'il gēwwa jistgħu jiġu pprovduti sabiex titkejjel id-doża l-korretta.

#### **Għall-flixxun ta' 175 ml:**

- Diflucan 10 mg/ml trab għal sospensjoni orali huwa trab xott abjad għal ofwajt: Wara li żżid l-ilma mat-trab (kif hemm miktub fil-fuljett għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa), tiġi prodotta sospensjoni b'toghma tal-laring li fiha l-ekwivalenti ta' 10 mg ta' fluconazole għal kull ml.
- F'kull flixxun, it-tahlita ta' trab u ilma tagħmel 100 ml ta' sospensjoni.
- Tazza tal-kejl hija pprovduta wkoll sabiex titkejjel id-doża l-korretta.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

### **Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

**Dan il-prodott medicinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri u fiż-ŻEE taħt l-ismijiet li ġejjin:**

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### **Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {MA/Aġenzija} [Sabiex timtela mill-pajjiż]:

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

### **Istruzzjonijiet sabiex tagħmel is-sospensjoni:**

Is-sospensjoni rikostitwita li wara rikostituzzjoni tipprovdi sospensjoni bajda għal ofwajt b'toghma tal-laring.

#### **Għall-flixxun ta' 60 ml:**

1. Taptap il-flixxun biex terhi t-trab.

2. Żid kwantità żghira ta' ilma naturali u hawwad bis-saħħa. Żid l-ilma sal-livell immarkat fuq il-flixxun (dan jikkorresponđi għal żieda ta' 24 ml ta' ilma)
3. Hawwad sew għal minuta jew tnejn biex tikseb sospensjoni mħallta sew.
4. Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 jum). Kwalunkwe sospensjoni mhux użata ma għandhiex tintuża wara din id-data u għandha tintradd lura lill-ispizjar tiegħek.

**Għall-flixxun ta' 175 ml:**

1. Taptap il-flixxun biex terħi t-trab.
2. Kejjel 66 ml ta' ilma naturali u żid l-ilma mal-flixxun.
3. Hawwad sew għal minuta jew tnejn biex tikseb sospensjoni mħallta sew.
4. Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (is-sospensjoni rikostitwita ddum tajba 28 jum). Kwalunkwe sospensjoni mhux użata ma għandhiex tintuża wara din id-data u għandha tintradd lura lill-ispizjar tiegħek.

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### **Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) 2 mg/ml soluzzjoni għal infużjoni**

[Ara Anness I – Sabiex timentela mill-pajjiż]

fluconazole

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Diflucan u għalxiex jintuza
2. Qabel ma tingħata Diflucan
3. Kif jingħata Diflucan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Diflucan
6. Aktar tagħrif

### **1. X'INHU DIFLUCAN U GħALXIEX JINTUZA**

Diflucan huwa wiehed minn grupp ta' medicini msejja "antifungali". Is-sustanza attiva hija fluconazole.

Diflucan jintuza biex jikkura infezzjonijiet ikkawżati minn fungi u jista' jintuza wkoll biex iwaqqfek milli tiehu infezzjoni kandidali. L-aktar kawża komuni ta' infezzjoni fungali hija hmira msejja *Candida*.

#### **Adulti**

- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-mohħ
- *Coccidioidomycosis* – marda fis-sistema bronkopulmonari
- Tista' tingħata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-dem, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina.
- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-ħalq, l-gerżuma u uġiħ fil-ħalq relatat mad-dentatura

Tista' tingħata wkoll Diflucan biex:

- twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa' tfeġġ
- twaqqaf it-traxx mukożali milli jerġa' jfeġġ
- biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek tkun dgħajfa u ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)

#### **Tfal u adoloxxenti (0 sa 17-il sena)**

Tista' tingħata din il-medicina mit-tabib tieghek sabiex tikkura t-tipi ta' infezzjonijiet fungali li ġejjin.

- Traxx mukożali – infezzjoni li taffetwa r-rita li tiksi l-ħalq, l-gerżuma
- Infezzjonijiet ikkawżati minn *Candida* u li jinstabu fil-fluss tad-dem, organi tal-ġisem (eż. qalb, pulmuni) jew passaġġ tal-awrina
- Meningite kriptokokkali – infezzjoni fungali fil-mohħ

Tista' tingħata Diflucan ukoll biex:

- Iżommok milli tiehu infezzjoni kkawżata minn *Candida* (jekk is-sistema immuni tieghek ma tkunx qieghda taħdem kif suppost)
- Twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfeġġ

## 2. QABEL MA TINGHATA DIFLUCAN

### Ma għandekx tiġi kkurat/a b'Diflucan jekk inti

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal fluconazole, għal mediċini oħrajn li haċt sabiex tikkura infezzjonijiet fungali jew sustanzi oħra ta' Diflucan. Is-sintomi jistgħu jinkludu haċk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs
- qieghed tiehu astemizole, terfenadine (mediċini antistamini għall-allergiji)
- qed tiehu cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku)
- qed tiehu pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
- qed tiehu quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb)
- qed tiehu erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet).

### Oqghod attent hafna b'Diflucan

#### Għid lit-tabib tieghek jekk inti:

- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliwi
- tbat minn mard tal-qalb, inkluzi problemi bir-rittmu tal-qalb
- għandek livelli mhux normali ta' potassju, kalċju jew manjeżju fid-demem tieghek
- tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda severi (haċk, ħmura tal-ġilda jew diffikultà sabiex tiehu n-nifs).

#### Meta tiehu mediċini oħra

Għid lit-tabib tieghek **minnufih** jekk inti qed tiehu astemizole, terfenadine (mediċina antistamina għall-allergiji) jew cisapride (użat għat-taqlib fl-istonku) jew pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali) jew quinidine (użat għall-kura tal-arritmija tal-qalb) jew erythromycin (antibijotiku għall-kura ta' infezzjonijiet). Ma tistax tiehu dawn il-mediċini ma' Diflucan (ara sezzjoni: "Tihux Diflucan jekk inti").

Hemm xi mediċini li jistgħu jaffettwaw lil Diflucan jew jiġu affettwati minnu. Kun żgur li t-tabib tieghek ikun jaf jekk inti tkun qed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- rifampicin jew rifabutin (antibijotiċi għall-infezzjonijiet)
- alfentanil, fentanyl (użati bħala anestetiku)
- amitriptyline, nortriptyline (użati bħala anti-depressanti)
- amphotericin B, voriconazole (anti-fungali)
- mediċini li jraqu d-demem sabiex jevitaw it-tagħqid tad-demem (warfarin jew mediċini simili)
- benzodiazepines (midazolam, triazolam jew mediċini simili) użati sabiex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà
- carbamazepine, phenytoin (użati għall-kura tal-aċċessjonijiet)
- nifedipine, isradipine, amlodipine felodipine u losartan (għall-ipertensjoni - pressjoni għolja tad-demem)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus (għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant)
- cyclophosphamide, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine jew mediċini simili) użati għall-kura tal-kanċer
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- statins (atorvastatin, simvastatin u fluvastatin jew mediċini simili) użati sabiex inaqqsu l-livelli għoljin ta' kolesterol
- methadone (użat għall-uġigh)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Mediċini Mhux Sterojdi ta' Kontra l-Infjammazzjoni - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID))
- kontraċettivi orali
- prednisone (sterojde)

- zidovudine, maghruf ukoll bhala AZT; saquinavir (użat f' pazjenti infettati bl-HIV)
- mediċini għad-dijabete bħal chlorpropamide, glibenclamide, glipizide jew tolbutamide
- theophylline (użat fil-kontroll tal-ażżma)
- vitamina A (suppliment nutrittiv)

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

### Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, qiegħda tipprova tohroġ tqila jew qiegħda tredda' u t-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tinghata Diflucan.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Meta ssuq vetturi jew thaddem magni, ftakar li xi drabi tista' tistordi jew ikollok xi aċċessjoni.

### Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diflucan

Diflucan fih 0.154 mmol sodium għal kull ml. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti li jkunu fuq dieta bl-ammont ta' sodju kkontrollat.

## 3. KIF JINGHATA DIFLUCAN

Din il-mediċina tinghata mit-tabib jew min-ners tiegħek bhala injezzjoni bil-mod (infużjoni) ġol-vina tiegħek. Diflucan jiġi pprovdut bhala soluzzjoni. Ma jiġix dilwit iktar. Hemm iktar informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa f'sezzjoni fi tmiem il-fuljett.

Id-dozi normali ta' din il-mediċina għal infezzjonijiet differenti huma mogħtija hawn taht. Ara mat-tabib jew man-ners tiegħek jekk m'intix ċert/a dwar ir-raguni l-għala qed tinghata Diflucan.

### Adulti

| Kundizzjoni                                                                                                               | Doża                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Għal-kura ta' meningite kriptokokkali                                                                                     | 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 200 sa 400 mg darba kuljum għal 6 sa 8 ġimgħat jew iktar jekk ikun hemm bżonn. Xi kultant, id-dozi huma miżjudin sa 800 mg |
| Biex twaqqaf il-meningite kriptokokkali milli terġa tfegġ                                                                 | 200 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                                        |
| Biex tikkura <i>Coccidioidomycosis</i>                                                                                    | 200 sa 400 mg darba kuljum minn hdx il-xahar għal mhux aktar minn 24 xahar. Xi kultant, id-dozi huma miżjudin sa 800 mg                                 |
| Biex tikkura infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i>                                                  | 800 mg fl-ewwel jum imbagħad 400 mg darba kuljum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                           |
| Biex tikkura infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma u uġiġħ fil-halq relatat mad-dentatura | 200 mg sa 400 mg fl-ewwel jum imbagħad 100 mg sa 200 mg sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                    |
| Biex tikkura traxx mukożali – id-doża tiddependi fuq fejn tkun tinsab l-infezzjoni                                        | 50 sa 400 mg darba kuljum għal 7 sa 30 jum sakemm jgħidulek biex tieqaf                                                                                 |
| Biex twaqqaf infezzjonijiet mukożali li taffetwa r-rita li tiksi l-halq, l-gerżuma                                        | 100 mg sa 200 mg darba kuljum, jew 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa, filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni                                            |

|                                                                                                                                           |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Biex ma tihux infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tiegħek tkun dgħajfa u ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost) | 200 sa 400 mg darba kuljum filwaqt li tkun f'riskju li tiehu infezzjoni |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

### **Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena**

Segwi d-doża li tak it-tabib tiegħek (jew id-doża tal-adulti jew id-doża tat-tfal).

### **Tfal sa 11-il sena**

Id-doża massima għat-tfal hija ta' 400 mg kuljum.

Id-doża tkun ibbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla f'kilogrammi.

| <b>Kundizzjoni</b>                                                                                                                                             | <b>Doża ta' kuljum</b>                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traxx mukuża u infezzjonijiet tal-gerżuma kkawżati minn <i>Candida</i> – doża u żmien jiddependu fuq is-severità tal-infezzjoni u fuq fejn tinsab l-infezzjoni | 3 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (jistgħu jingħataw 6 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem fl-ewwel jum) |
| Infezzjonijiet fungali interni kkawżati minn <i>Candida</i> jew minn <i>Cryptococcus</i>                                                                       | 6 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |
| Biex iżomm lit-tfal milli jiehdu infezzjoni kkawżata minn <i>Candida</i> (jekk is-sistema immuni tagħhom ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost)                  | 3 mg sa 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem                                                             |

### **Użu fi tfal ta' bejn 0 sa 4 ġimghat**

Użu fi tfal ta' bejn it-3 u l-4 ġimghat:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 2 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 48 siegħa.

Użu fi tfal ta' inqas minn ġimagħtejn:

L-istess doża bħal ta' hawn fuq iżda mogħtija darba kull 3 ijiem. Id-doża massima hija ta' 12 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 72 siegħa.

Xi kultant it-tobba jagħtu dozi differenti minn dawn. Dejjem għandek tiehu l-medicina tiegħek skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Anzjani**

Għandha tingħata d-doża normali tal-adulti sakemm m'għandekx problemi fil-kliewi.

### **Pazjenti bi problemi fil-kliewi**

It-tabib jista' jibdillek id-doża, skont il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

### **Jekk tirċievi Diflucan aktar milli suppost**

Jekk inti mħasseb/mħassba li tista' tkun qed tingħata wisq Diflucan, għid lit-tabib jew lin-ners tiegħek minnufih. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jġieghluk tisma', tara jew thoss affarijiet li ma jeżistux (allucinazzjoni u mgiba paranojja).

### **Jekk tinsa tiehu doża ta' Diflucan**

Minhabba li ser tingħata din il-medicina taht supervizjoni medika mill-qrib, huwa improbabbli li tinsa tiehu doża. Madankollu, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk taħseb li tkun insejt tiehu doża.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lin-ners tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina ohra, Diflucan jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd

Certi nies jizviluppaw reazzjonijiet allergici ghalkemm reazzjonijiet allergici serji huma rari. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li gejjin, **kellem lit-tabib tieghek minnufih.**

- tharhir f'daqqa, diffikulta' biex tiehu n-nifs jew ghafis fis-sider
- nefha fil-kappell tal-ghajn, fil-wicc jew fix-xofftejn
- hakk mal-gisem kollu, hmura tal-gilda jew ponot homor bil-hakk
- raxx tal-gilda
- reazzjonijiet severi fil-gilda bhal raxx li jikkawza nfafet (dan jista' jaffettwa l-halq u l-ilsien).

Diflucan jista' jaffettwalek il-kliewi tieghek. Sinjali ta' problemi fil-kliewi jinkludu:

- gheja
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- sfurija tal-gilda tieghek jew tal-abjad ta' l-ghajnejn (suffejra)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, waqqaf id-Diflucan u **kellem lit-tabib tieghek minnufih.**

#### **Effetti sekondarji ohrajn:**

Barra minn hekk, jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Effetti sekondarji komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100 huma elenkati hawn:

- ugigh ta' ras
- skumdità fl-istonku, dijareja, dardir, rimettar
- zidiet fit-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied
- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000 huma elenkati hawn taht:

- tnaqqis fic-celloli homor tad-demm li jista' jaghmel il-gilda pallida u johloq dgghufija jew qtugh ta' nifs
- nuqqas ta' aptit
- inabilita' li torqod, thossok bi ngħas
- accessjoni, sturdament, sensazzjoni ta' tidwir, tingiz, qris jew tirzih, bidla fis-sens tat-toghma
- stitikezza, digestjoni difficili, gass, halq xott
- ugigh fil-muskoli
- hsara fil-fwied jew sfurija tal-gilda u l-ghajnejn (suffejra)
- ponot bil-hakk, infafet (horriqija), hakk, zieda fl-gharaq
- gheja, sensazzjoni generali li ma tiflahx, deni

Effetti sekondarji rari li jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000 huma elenkati hawn taht:

- inqas celloli bojod tad-demm min-normal li jghinu fid-difiza ta' infezzjonijiet u celloli tad-demm li jghinu sabiex tieqaf il-fsada
- kulur ahmar jew vjola tal-gilda li jista' jkun ikkawzat minn ghadd baxx ta' plejtlits, bidliet ohrajn fic-celloli tad-demm
- potassju baxx fid-demm
- bidliet fil-kimika tad-demm (livelli gholjin ta' kolesterol fid-demm, xahmijiet)
- roghda
- elettrokardjogramma mhux normali (ECG), bidla fir-rata jew fir-rittmu tal-qalb
- insufficjenza tal-fwied
- rezzjonijiet allergici (xi kultant severi inkluz raxx mifruq bl-infafet u tqaxxir tal-gilda, reazzjonijiet severi tal-gilda, nefha fix-xofftejn jew fil-wicc
- telf ta' xagħar

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lin-ners tieghek.

## 5. KIF TAHZEN DIFLUCAN

- Zomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Diflucan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Kunjetti tal-ħġieġ: Tagħmlux fil-friza.
- Boroż tal-PVC bil-plastik: Aħżen f'temperatura taħt it-30°C. Tagħmlux fil-friza. Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża darba biss. Ladarba miftuħ, kull infużjoni mhux użata għandha tintrema.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Diflucan soluzzjoni għal infużjoni

- Is-sustanza attiva hija fluconazole.
- Kull ml fih 2 mg ta' fluconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet u sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH).

### Id-dehra ta' Diflucan soluzzjoni għal infużjoni u l-kontenuti tal-pakkett

- Diflucan huwa soluzzjoni ċara, bla kulur mingħajr ebda frak jidher.
- Jiġi jew f'kunjett tal-ħġieġ li fih total ta' 50 mg, 100 mg, 200 mg jew 400 mg fluconazole jew f'1, 5, 10 u 20 borża (boroż) tal-PVC bil-plastik li fihom total ta' 200 mg jew 400 mg fluconazole. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri u fiż-ŻEE taħt l-ismijiet li ġejjin:

[Ara Anness I – Sabiex timtela mill-pajjiż]

### Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

[Sabiex timtela mill-pajjiż]

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' {MA/Aġenzija} [Sabiex timtela mill-pajjiż]:

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Infużjoni ġol-vini għandha tingħata b'rata li ma taqbiżx 10 ml/minuta. Diflucan huwa fformulat f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni, b'kull 200 mg (f'lixxun ta' 100 ml) fih 15 mmol kull wiehed ta' Na<sup>+</sup> u Cl<sup>-</sup>. Minħabba li Diflucan huwa disponibbli bħala soluzzjoni dilwita ta' sodium chloride, f'pazjenti li jehtieġu restrizzjoni tas-sodium jew fluwidi, għandha tingħata kunsiderazzjoni għar-rata tal-ġotti tal-fluwidu.

Fluconazole infużjoni ġol-vina huwa kompatibbli mal-fluwidi ta' amministrazzjoni li ġejjin:

- a) Dextrose 5% u 20%
- b) soluzzjoni ta' Ringer
- c) soluzzjoni ta' Hartmann
- d) Potassium chloride f' dextrose
- e) Sodium bicarbonate 4.2% u 5%
- f) Aminosyn 3.5%
- g) Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)
- h) Dialaflex (dijalizi interperitoneali Soln 6.36%)

Fluconazole jista' jingħata b' infużjoni permezz ta' linja eżistenti ma' wieħed mill-fluwidi elenkati hawn fuq. Għalkemm ma ġew innotati ebda inkompatibilitajiet speċifiċi, it-tahlit ma' kwalunkwe prodott mediċinali iehor qabel l-infużjoni mhuwiex rakkomandat.

Is-soluzzjoni għal infużjoni għandha tintuża darba biss.

Minn lat mikrobijologiku, id-dilwizzjonijiet għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, il-hinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-pazjent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2 sa 8°C, sakemm ma tkunx saret dilwizzjoni f' kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

Id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet asemiċi. Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u telf fil-kulur qabel l-ġoti. Is-soluzzjoni għandha tintuża biss jekk is-soluzzjoni tkun ċara u hielsa mill-frak.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.