

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka: Tento Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), označenie obalu a písomná informácia pre používateľov predstavujú verziu platnú v čase Rozhodnutia komisie.

Po vydaní Rozhodnutia komisie budú kompetentné authority členských štátov, v spolupráci s referenčným členským štátom, podľa potreby aktualizovať informácie o lieku. Preto toto SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov nemusia nevyhnutne predstavovať súčasný text.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.

Pomocné látky: každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 149,12 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

150 mg tvrdá želatínová kapsula má tyrkysovomodré telo a tyrkysovomodrý uzáver s vytlačeným nápisom "Pfizer" a kódom "FLU-150" čiernym atramentom. Kapsula má veľkosť č. 1.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diflucan je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

- Akútna vaginálna kandidóza, keď nie je vhodná lokálna liečba.
- *Kandidová balanitída*, keď nie je vhodná lokálna liečba.

Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych testov; akonáhle sú však výsledky dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zvážiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Jednorazová dávka je 150 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Ak nie je prítomné poškodenie funkcie obličiek, má sa zvoliť bežné odporúčané dávkovanie.

Poškodenie funkcie obličiek

Flukonazol sa prevažne vylučuje močom v nezmenenej forme. Ak sa podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov) nevyhnutná, dávkovanie má byť rovnaké ako u dospelých.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nezávisle od príjmu jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Diflucanu 400 mg denne alebo vyššie. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimozyd, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obličkový systém

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Systém pečene a žlčových ciest

Diflucan bol spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia abnormality pečenevých testov, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia.

Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltáčka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli davané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich Diflucan hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s týmito potenciálne proarytmogénnymi stavmi. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivenosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibitorom CYP2C19. Pacienti liečení Diflucanom, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5)

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť starostlivo monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pomocné látky

Kapsuly obsahujú lmonohydrát aktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrytmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo monitorovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické

koncentrácie pimoziidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimoziidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné užívanie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsade de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho bioogického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *A. fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá: Podobne ako v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematória a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predlžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), tzn. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7-násobne a biologický polčas 2,2-násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4-násobne a biologický polčas 2,3-násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súčasne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonisty kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celecoxib: Počas súbežnej liečby s flukonazolom (200 mg denne) a celecoxibom (200 mg) sa C_{max} celecoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celecoxibu.

Cyklofosfamid: Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku možnej interakcie fentanylu a flukonazolu. Naviac sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich krvný tlak.

Metadon: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): $C_{\max}$ flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila $C_{\max}$ farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofenom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a $C_{\min}$ o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru približne o 50 % a $C_{\max}$ približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sachinavirom/ritonavírom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

Deriváty sulfonfylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonfylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonfylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxickosti, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_{τ} vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predĺžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zvážiť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od niekoľkých stoviek gravidných žien liečených štandardnými dávkami (< 200 mg/deň) flukonazolu, podávanými v prvom trimestri vo forme jednorazových alebo opakovaných dávok, nepreukazujú žiadne nežiaduce účinky na plod. Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehnovkej kosti a rádiohumérálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidiodomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejmalá.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Laktácia

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diflucanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozorení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Diflucanu a majú byť upovedomení o tom, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($> 1/10$) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s Diflucanom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému			anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade de pointes</i> (pozri časť: 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri: časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	
Poruchy pečenie	zvýšená	cholestáza (pozri	zlyhanie pečene (pozri

a žľových ciest	alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka	

Deti a dospievajúci

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýliek zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania Diflucanom a súčasne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikácia

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC01.

Spôsob účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyličenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často nie sú primárne citlivé na flukonazol (napr. *Candida krusei*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi ($C \leq R >$)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A $C \leq R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg raz denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtov bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je selektívny inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izozýmu CYP2C19.

Vylučovanie

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (GFR < 20 ml/min) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov ("compassionate use").

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi 38 µg.h/ml na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou (µg.h/ml) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1 184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desiat' z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota C_{max} 1,54 µg/ml sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3$ µg.h/ml a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretik nezmenilo významne AUC alebo C_{max} . Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktorí boli liečení perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rásžtep podnebia a abnormálnu kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (sťažený pôrod) a proťahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát
nátriumlaurylsulfát

Zloženie obalu kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
patentová modrá V (E131)

Potlač:

šelak (lak), čierny oxid železitý, n-butanol, bezvodý etanol, čistená voda, propylénglykol, bezvodý etanol denaturovaný metanolom, izopropylalkohol, 30 % roztok amoniaku, hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

150 mg kapsuly: priehľadné PVC blistrové balenia alebo biele nepriehľadné PVC/PVDC blistrové balenia uzatvorené s hliníkovou fóliou.

Každé balenie obsahuje 1 tvrdú kapsulu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/agentúry} [Má byť vyplnené národne].

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 50 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 100 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 200 mg tvrdé kapsuly

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg flukonazolu.
Pomocné látky: každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 49,70 mg monohydrátu laktózy.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg flukonazolu.
Pomocné látky: každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 99,41 mg monohydrátu laktózy.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.
Pomocné látky: každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 149,12 mg monohydrátu laktózy.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg flukonazolu.
Pomocné látky: každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 198,82 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

50 mg tvrdá želatínová kapsula má biele telo a tyrkysovomodrý uzáver s vytlačeným nápisom “Pfizer” a kódom “FLU-50” čiernym atramentom. Kapsula má veľkosť č. 4.

100 mg tvrdá želatínová kapsula má biele telo a modrý uzáver s vytlačeným nápisom “Pfizer” a kódom “FLU-100” čiernym atramentom. Kapsula má veľkosť č. 2.

150 mg tvrdá želatínová kapsula má tyrkysovomodré telo a tyrkysovomodrý uzáver s vytlačeným nápisom “Pfizer” a kódom “FLU-150” čiernym atramentom. Kapsula má veľkosť č. 1.

200 mg tvrdá želatínová kapsula má biele telo a purpurový uzáver s vytlačeným nápisom “Pfizer” a kódom “FLU-200” čiernym atramentom. Kapsula má veľkosť č. 0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diflucan je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

Diflucan je indikovaný u dospelých na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),
- invazívnej kandidózy,

- kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy,
- chronickej orálnej atrofickej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné,
- akútnej alebo recidivujúcej vaginálnej kandidózy; keď lokálna liečba nie je vhodná,
- kandidovej balanitídy, keď lokálna liečba nie je vhodná,
- dermatomykózy vrátane *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* a kožných kandidových infekcií, keď je indikovaná systémová liečba,
- *tinea unguium* (onychomykózy), keď sa iné liečivá nepovažujú za vhodné.

Diflucan je u dospelých indikovaný na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu,
- na zníženie výskytu recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok),
- kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou (ako sú pacienti s hematologickými malígnymi ochoreniami, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek kostnej drene (pozri časť 5.1)).

Diflucan je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospelých vo veku od 0 do 17 rokov:

Diflucan je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Diflucan sa môže používať na udržiavaciu liečbu na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidív (pozri časť 4.4). Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych testov; akonáhle sú však výsledky dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zväžiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrožujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zvážiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe znakov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.
Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.

Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Genitálna kandidóza	- Akútna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka.
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg raz týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.
Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - kandidové infekcie	150 mg raz týždenne alebo 50 mg raz denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg raz týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg raz denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (onychomykóza)	150 mg raz týždenne	Liečba má pokračovať až dovtedy, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie nepoškodený necht). Rast nových nechťov na rukách trvá obvykle 3 až 6 mesiacov a na nohách 6 až 12 mesiacov. Rýchlosť rastu však môže byť veľmi individuálna a závisí od veku. Po úspešnej liečbe dlhodobej chronickej infekcie nechty ostávajú niekedy zdeformované.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou		200 mg až 400 mg.	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Dávkovanie sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri “Poškodenie funkcie obličiek”).

Poškodenie funkcie obličiek

Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poškodením funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa

má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Percento odporúčanej dávky
> 50	100 %
≤ 50 (bez dialýzy)	50 %
Chronická dialýza	100 % po každej dialýze

Chronicky dialyzovaní pacienti majú po každej dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti a dospievajúci

Maximálna denná dávka 400 mg sa u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. Diflucan sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u detí a dospievajúcich s poškodenou funkciou obličiek pozri v časti “Poškodenie funkcie obličiek”. Farmakokinetika flukonazolu sa u detí a dospievajúcich s renálnou insuficienciou neskúmala (“Novorodenci narodení v termíne”, u ktorých sa často vyskytuje predovšetkým nezrelosť obličiek, pozri nižšie).

Dojčatá, batolátá a staršie deti (vo veku od 28. dňa do 11 rokov):

Indikácia	Dávkovanie	Odporúčania
- Kandidóza slizníc	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg denne	Prvý deň liečby sa má podať úvodná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny.
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri <i>Dávkovanie u dospelých</i>).

Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od hmotnosti a pubertálneho vývoja, ktoré dávkovanie (pre dospelých alebo deti) je najvhodnejšie. Klinické údaje naznačujú, že deti dosahujú vyšší klírens flukonazolu, ako klírens pozorovaný u dospelých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3, 6 a 12mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov) nevyhnutná, dávkovanie má byť rovnaké ako u dospelých.

Novorodenci narodení v termíne (vo veku 0 až 27 dní):

U novorodencov prebieha vylučovanie flukonazolu pomaly. Existuje len málo farmakokinetických údajov, ktoré podporujú toto dávkovanie u novorodencov narodených v termíne (pozri časť 5.2).

Veková skupina	Dávkovanie	Odporúčania
Novorodenci narodení v termíne (0 až 14 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí, sa má podať každých 72 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 72 hodín sa nesmie prekročiť.
Novorodenci narodení v termíne (od 15 do 27 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí sa má podať každých 48 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 48 hodín sa nesmie prekročiť.

Spôsob podávania

Diflucan sa môže podávať buď perorálne alebo formou intravenózneho infúzie, cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nezávisle od príjmu jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Diflucanu 400 mg denne alebo vyššie. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimoizid, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúmaný v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa Diflucan nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe kryptokokózy iných miest (napr. pľúcnej a kožnej kryptokokózy) sú obmedzené, čo neumožňuje dávať odporúčania pre dávkovanie.

Hlboké endemické mykózy

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe iných foriem endemických mykóz, ako sú *parakokcidiodomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Systém pečene a žlčových ciest

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Diflucan bol spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia abnormality pečenevých testov, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia. Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltacka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli dávalé do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich Diflucan hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s týmito potenciálne proarytmogénnymi stavmi. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivenosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibitorom CYP2C19. Pacienti liečení Diflucanom, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5)

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť starostlivo monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pomocné látky

Kapsuly obsahujú lmonohydrát aktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických

koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrytmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo monitorovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné užívanie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsade de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo

monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *A. fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá: Podobne ako v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematúria a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predĺžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), tzn. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7-násobne a biologický polčas 2,2-násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4-násobne a biologický polčas 2,3-násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súbežne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonisty kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celecoxib: Počas súbežnej liečby s flukonazolom (200 mg denne) a celecoxibom (200 mg) sa C_{max} celecoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celecoxibu.

Cyklofosfamid: Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku novej interakcie fentanylu a flukonazolu. Navyše sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti

majú byť starostlivo monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibitory HMG-CoA reductázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich krvný tlak.

Metadon: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): $C_{\max}$ flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila $C_{\max}$ farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofénom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a $C_{\min}$ o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému

metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru približne o 50 % a C_{max} približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sachinavirom/ritonavírom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxite, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_τ vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predlžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zväziť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by

opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od niekoľkých stoviek gravidných žien liečených štandardnými dávkami (< 200 mg/deň) flukonazolu, podávanými v prvom trimestri vo forme jednorazových alebo opakovaných dávok, nepreukazujú žiadne nežiaduce účinky na plod. Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehnovej kosti a rádioumerálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidioidomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejmá.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Laktácia

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diflucanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Diflucanu a majú byť upovedomení o tom, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 1/10) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s Diflucanom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému			anafylaxia

Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade de pointes</i> (pozri časť 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri: časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotrasferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	cholestáza (pozri časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka	

Deti a dospievajúci

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýliek zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania Diflucanom a súčasne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikácia

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty,
ATC kód: J02AC01.

Spôsob účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyliečenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často nie sú primárne citlivé na flukonazol (napr. *Candida krusei*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility

Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi ($C \leq R >$)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A $C \leq R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg raz denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtov bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je selektívny inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izozýmu CYP2C19.

Vylučovanie

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou ($GFR < 20$ ml/min) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov ("compassionate use").

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1 184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota C_{max} 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretik nezmenilo významne AUC alebo C_{max} . Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktorí boli liečení perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rásžtep podnebia a abnormálnu kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (sťažený pôrod) a protrahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát
nátriumlaurylsulfát

Zloženie obalu kapsuly:

50 mg kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
patentová modrá V (E131)

100 mg kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)
patentová modrá V (E131)

150 mg kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
patentová modrá V (E131)

200 mg kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)
indigokarmín (E132)

Potlač:

šlak (lak), čierny oxid železitý, n-butanol, bezvodý etanol, čistená voda, propylénglykol, bezvodý etanol denaturovaný metanolom, izopropylalkohol, 30 % roztok amoniaku, hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 mg a 150 mg kapsuly: priehľadné PVC blistrové balenia alebo biele nepriehľadné PVC/PVDC blistrové balenia uzatvorené s hliníkovou fóliou.

100 mg a 200 mg kapsuly: priehľadné PVC blistrové balenia alebo biele nepriehľadné PVC blistrové balenia uzatvorené s hliníkovou fóliou.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 alebo 500 tvrdých kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/agentúry} [Má byť vyplnené národne].

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 5 mg/ml perorálny roztok

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg flukonazolu.

Pomocná látka: každý 1 ml tiež obsahuje 0,1334 g sacharózy a 0,9635 g glycerolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Priehľadný, bezfarebný až slabo žltý roztok s viskozitou väčšou ako voda.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diflucan je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

Diflucan je indikovaný u dospelých na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),
- invazívnej kandidózy,
- kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy,
- chronickej orálnej atrofickkej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné,
- akútnej alebo recidivujúcej vaginálnej kandidózy; keď lokálna liečba nie je vhodná,
- *kandidovej balanitídy*, keď lokálna liečba nie je vhodná,
- dermatomykózy vrátane *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* a kožných *kandidových* infekcií, keď je indikovaná systémová liečba,
- *tinea unguium* (*onychomykózy*), keď sa iné liečivá nepovažujú za vhodné.

Diflucan je u dospelých indikovaný na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu,
- na zníženie výskytu recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok),
- kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou (ako sú pacienti s hematologickými malígnymi ochoreniami, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek kostnej drene (pozri časť 5.1).

Diflucan je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 17 rokov:

Diflucan je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Diflucan sa môže používať na udržiavaciu liečbu na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidív (pozri časť 4.4).

Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych testov; akonáhle sú však výsledky dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zväžiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrozujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zväžiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe znakov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.

Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Genitálna kandidóza	- Akútna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka.
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg raz týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.

Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>kandidové infekcie</i>	150 mg raz týždenne alebo 50 mg raz denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg raz týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg raz denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomykóza</i>)	150 mg raz týždenne	Liečba má pokračovať až dovtedy, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie nepoškodený necht). Rast nových nechťov na rukách trvá obvykle 3 až 6 mesiacov a na nohách 6 až 12 mesiacov. Rýchlosť rastu však môže byť veľmi individuálna a závisí od veku. Po úspešnej liečbe dlhodobej chronickej infekcie nechty ostávajú niekedy zdeformované.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou		200 mg až 400 mg.	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Dávkovanie sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri “Poškodenie funkcie obličiek”).

Poškodenie funkcie obličiek

Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poškodením funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Percento odporúčanej dávky
> 50	100 %
≤ 50 (bez dialýzy)	50 %
Chronická dialýza	100 % po každej dialýze

Chronicky dialyzovaní pacienti majú po každej dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti a dospievajúci

Maximálna denná dávka 400 mg sa u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. Diflucan sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u detí a dospelých s poškodenou funkciou obličiek pozri v časti “Poškodenie funkcie obličiek”. Farmakokinetika flukonazolu sa u detí a dospelých s renálnou insuficienciou neskúmala (“Novorodenci narodení v termíne“, u ktorých sa často vyskytuje predovšetkým nezrelosť obličiek, pozri nižšie).

Dojčatá, batolata a staršie deti (vo veku od 28. dňa do 11 rokov):

Indikácia	Dávkovanie	Odporúčania
- Kandidóza slizníc	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg denne	Prvý deň liečby sa má podať úvodná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny.
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri <i>Dávkovanie u dospelých</i>).

Dospelí (vo veku od 12 do 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od hmotnosti a pubertálneho vývoja, ktoré dávkovanie (pre dospelých alebo deti) je najvhodnejšie. Klinické údaje naznačujú, že deti dosahujú vyšší klírens flukonazolu, ako klírens pozorovaný u dospelých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3, 6 a 12 mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u detí a dospelých nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospelých (vo veku od 12 do 17 rokov) nevyhnutná, dávkovanie má byť rovnaké ako u dospelých.

Novorodenci narodení v termíne (vo veku 0 až 27 dní):

U novorodencov prebieha vylučovanie flukonazolu pomaly. Existuje len málo farmakokinetických údajov, ktoré podporujú toto dávkovanie u novorodencov narodených v termíne (pozri časť 5.2).

Veková skupina	Dávkovanie	Odporúčania
Novorodenci narodení v termíne (0 až 14 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí, sa má podať každých 72 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 72 hodín sa nesmie prekročiť.
Novorodenci narodení v termíne (od 15 do 27 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí sa má podať každých 48 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 48 hodín sa nesmie prekročiť.

Spôsob podávania

Diflucan sa môže podávať buď perorálne alebo formou intravenózneho infúzie, cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Diflucan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Diflucanu 400 mg denne alebo vyššie. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimozid, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúmaný v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa Diflucan nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe kryptokokózy iných miest (napr. pľúcnej a kožnej kryptokokózy) sú obmedzené, čo neumožňuje dávať odporúčania pre dávkovanie.

Hlboké endemické mykózy

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe iných foriem endemických mykóz, ako sú *parakokcidiodomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Systém pečene a žlčových ciest

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Diflucan bol spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia abnormality pečenevých testov, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia.

Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltacka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli davané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich Diflucan hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s týmito potenciálne proarytmogénnymi stavmi. Súčasné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivenosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibitorom CYP2C19. Pacienti liečení Diflucanom, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5)

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť starostlivo monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pomocné látky

Diflucan perorálny roztok obsahuje glycerol. Glycerol môže zapríčiniť bolesť hlavy, žalúdočnú nevoľnosť a hnačku (pozri časť 4.8).

Diflucan perorálny roztok obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrýmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo monitorovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné užívanie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsade de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC)) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *A. fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá: Podobne ako v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematória a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predĺžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), tzn. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7-násobne a biologický polčas 2,2-násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4-násobne a biologický polčas 2,3-násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súbežne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonisty kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celekoxib: Počas súbežnej liečby s flukonazolom (200 mg denne) a celekoxibom (200 mg) sa C_{max} celekoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celekoxibu.

Cyklofosfamid: Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku novej interakcie fentanylu a flukonazolu. Navyše sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich krvný tlak.

Metadon: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): $C_{\max}$ flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila $C_{\max}$ farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofenom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a $C_{\min}$ o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru približne o 50 % a $C_{\max}$ približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sachinavirom/ritonavikom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonylmočovínových antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxícite, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_{τ} vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predĺžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zvážiť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od niekoľkých stoviek gravidných žien liečených štandardnými dávkami (< 200 mg/deň) flukonazolu, podávanými v prvom trimestri vo forme jednorazových alebo opakovaných dávok, nepreukazujú žiadne nežiaduce účinky na plod.

Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehrovej kosti a rádiohumérálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidiodomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejma.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Laktácia

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diflucanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Diflucanu a majú byť upovedomení o tom, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($> 1/10$) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s Diflucanom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému			anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade de pointes</i> (pozri časť: 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri: časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	
Poruchy pečenie	zvýšená	cholestáza (pozri	zlyhanie pečene (pozri

a žľových ciest	alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka	

Deti a dospievajúci

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýliek zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania Diflucanom a súčasne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikácia

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty,
ATC kód: J02AC01.

Spôsob účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyličenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často nie sú primárne citlivé na flukonazol (napr. *Candida krusei*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi (C≤/R>)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A C≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg raz denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtov bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je selektívny inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izozýmu CYP2C19.

Vylučovanie

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov ("compassionate use").

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi $38 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota $C_{\max}$ $1,54 \mu\text{g/ml}$ sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretík nezmenilo významne AUC alebo $C_{\max}$. Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírnsu flukonazolu ($0,124 \text{ ml/min/kg}$) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktorí boli liečení perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rázštep podnebia a abnormálnu kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (sťažený pôrod) a proťahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
glycerol 85 %
čistená voda
monohydrát kyseliny citrónovej
nátriumcitrát
čerešňová aróma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po otvorení sa Diflucan môže používať maximálne 30 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 180 ml fľaška z hnedého skla typu III s hliníkovým uzáverom so závitom.

Tiež sa dodáva 20 ml odmerná nádobka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek nepoužívajte, ak zbadáte znaky zhoršenia kvality, ako sú nezvyčajný zápach, zmena sfarbenia lieku, viditeľné čistočky alebo kryštalizáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/agentúry} [Má byť vyplnené národne].

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 10 mg flukonazolu.
Pomocná látka: 0,58 g sacharózy v ml rekonštituovanej suspenzie.

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg flukonazolu.
Pomocná látka: 0,55 g sacharózy v ml rekonštituovanej suspenzie

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely prášok na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po rekonštitúcii vytvorí biela až takmer biela suspenzia s pomarančovou arómou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diflucan je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

Diflucan je indikovaný u dospelých na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),
- invazívnej kandidózy,
- kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy,
- chronickej orálnej atrofickej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné,
- akútnej alebo recidivujúcej vaginálnej kandidózy; keď lokálna liečba nie je vhodná,
- *kandidovej balanitídy*, keď lokálna liečba nie je vhodná,
- dermatomykózy vrátane *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* a kožných *kandidových* infekcií, keď je indikovaná systémová liečba,
- *tinea unguium* (*onychomykózy*), keď sa iné liečivá nepovažujú za vhodné.

Diflucan je u dospelých indikovaný na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu,
- na zníženie výskytu recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok),
- kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou (ako sú pacienti s hematologickými malígnymi ochoreniami, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek kostnej drene (pozri časť 5.1).

Diflucan je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospelých vo veku od 0 do 17 rokov:

Diflucan je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Diflucan sa môže používať na udržiavaciu liečbu na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidív (pozri časť 4.4).

Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych testov; akonáhle sú však výsledky dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zvážiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrozujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zvážiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe znakov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.

Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Genitálna kandidóza	- Akútna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka.
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg raz týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.

Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>kandidové infekcie</i>	150 mg raz týždenne alebo 50 mg raz denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg raz týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg raz denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomykóza</i>)	150 mg raz týždenne	Liečba má pokračovať až dovtedy, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie nepoškodený necht). Rast nových nechťov na rukách trvá obvykle 3 až 6 mesiacov a na nohách 6 až 12 mesiacov. Rýchlosť rastu však môže byť veľmi individuálna a závisí od veku. Po úspešnej liečbe dlhodobej chronickej infekcie nechty ostávajú niekedy zdeformované.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou		200 mg až 400 mg.	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Dávkovanie sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri “Poškodenie funkcie obličiek”).

Poškodenie funkcie obličiek

Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poškodením funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Percento odporúčanej dávky
> 50	100 %
≤ 50 (bez dialýzy)	50 %
Chronická dialýza	100 % po každej dialýze

Chronicky dialyzovaní pacienti majú po každej dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti a dospievajúci

Maximálna denná dávka 400 mg sa u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. Diflucan sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u detí a dospelých s poškodenou funkciou obličiek pozri v časti “Poškodenie funkcie obličiek”. Farmakokinetika flukonazolu sa u detí a dospelých s renálnou insuficienciou neskúmala (“Novorodenci narodení v termíne“, u ktorých sa často vyskytuje predovšetkým nezrelosť obličiek, pozri nižšie).

Dojčatá, batolata a staršie deti (vo veku od 28. dňa do 11 rokov):

Indikácia	Dávkovanie	Odporúčania
- Kandidóza slizníc	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg denne	Prvý deň liečby sa má podať úvodná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny.
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri <i>Dávkovanie u dospelých</i>).

Dospelí (vo veku od 12 do 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od hmotnosti a pubertálneho vývoja, ktoré dávkovanie (pre dospelých alebo deti) je najvhodnejšie. Klinické údaje naznačujú, že deti dosahujú vyšší klírens flukonazolu, ako klírens pozorovaný u dospelých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3, 6 a 12 mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u detí a dospelých nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospelých (vo veku od 12 do 17 rokov) nevyhnutná, dávkovanie má byť rovnaké ako u dospelých.

Novorodenci narodení v termíne (vo veku 0 až 27 dní):

U novorodencov prebieha vylučovanie flukonazolu pomaly. Existuje len málo farmakokinetických údajov, ktoré podporujú toto dávkovanie u novorodencov narodených v termíne (pozri časť 5.2).

Veková skupina	Dávkovanie	Odporúčania
Novorodenci narodení v termíne (0 až 14 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí, sa má podať každých 72 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 72 hodín sa nesmie prekročiť.
Novorodenci narodení v termíne (od 15 do 27 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí sa má podať každých 48 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 48 hodín sa nesmie prekročiť.

Spôsob podávania

Diflucan sa môže podávať buď perorálne alebo formou intravenózneho infúzie, cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Diflucan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Návod na rekonštitúciu prášku na perorálnu suspenziu (pozri časť 6.6). Rekonštituovaná suspenzia vytvorí po rekonštitúcii bielu až takmer bielu suspenziu s pomarančovou arómou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Diflucanu 400 mg denne alebo vyššie. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimoqid, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúmaný v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa Diflucan nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe kryptokokózy iných miest (napr. pľúcnej a kožnej kryptokokózy) sú obmedzené, čo neumožňuje dávať odporúčania pre dávkovanie.

Hlboké endemické mykózy

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe iných foriem endemických mykóz, ako sú *parakoccidioidomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Systém pečene a žlčových ciest

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Diflucan bol spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia abnormality pečenných testov, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia.

Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltáčka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli dávané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich Diflucan hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s týmito potenciálne proarytmogénnymi stavmi. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivenosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibitorom CYP2C19. Pacienti liečení Diflucanom, ktorí sú súčasne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5)

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť starostlivo monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pomocné látky

Diflucan prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrýmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo monitorovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické

koncentrácie pimoziidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimoziidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné užívanie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsade de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *A. fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá: Podobne ako v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematória a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predlžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), tzn. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7-násobne a biologický polčas 2,2-násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4-násobne a biologický polčas 2,3-násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súbežne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonisty kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celecoxib: Počas súbežnej liečby s flukonazolom (200 mg denne) a celecoxibom (200 mg) sa C_{max} celecoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celecoxibu.

Cyklofosamid: Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku možnej interakcie fentanylu a flukonazolu. Naviac sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibítory HMG-CoA reductázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich krvný tlak.

Metadon: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): $C_{\max}$ flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila $C_{\max}$ farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofenom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a $C_{\min}$ o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru približne o 50 % a $C_{\max}$ približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sachinavirom/ritonavírom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

Deriváty sulfonfylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonfylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonfylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxite, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_{τ} vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predĺžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zvážiť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od niekoľkých stoviek gravidných žien liečených štandardnými dávkami (< 200 mg/deň) flukonazolu, podávanými v prvom trimestri vo forme jednorazových alebo opakovaných dávok, nepreukazujú žiadne nežiaduce účinky na plod.

Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehrovej kosti a rádiohumérálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidiodomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejma.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Laktácia

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diflucanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Diflucanu a majú byť upovedomení o tom, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($> 1/10$) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s Diflucanom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému			anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade de pointes</i> (pozri časť: 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri: časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	
Poruchy pečenie	zvýšená	cholestáza (pozri	zlyhanie pečene (pozri

a žľových ciest	alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka	

Deti a dospievajúci

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýliek zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania Diflucanom a súčasne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikácia

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty,
ATC kód: J02AC01.

Spôsob účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyličenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často nie sú primárne citlivé na flukonazol (napr. *Candida krusei*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi (C≤/R>)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A C≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg raz denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtov bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je selektívny inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izozýmu CYP2C19.

Vylučovanie

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov ("compassionate use").

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi $38 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súčasne diuretiká. Hodnota $C_{\max}$ $1,54 \mu\text{g/ml}$ sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretík nezmenilo významne AUC alebo $C_{\max}$. Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírensu flukonazolu ($0,124 \text{ ml/min/kg}$) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktorí boli liečení perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rázštep podnebia a abnormálnu kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (sťažený pôrod) a proťahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
oxid titaničitý (E171)
xantánová guma
nátriумcitrát
bezvodá kyselina citrónová
nátriumbenzoát
prírodná pomarančová aróma (obsahujúca pomaračový olej a maltodextrín)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku na perorálnu suspenziu je 24 mesiacov.

Čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní.

Rekonštituovaná suspenzia: Uchovávať pri teplote do 30 °C, neuchovávať v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na perorálnu suspenziu 10 mg/ml a 40 mg/ml (60 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Prášok na perorálnu suspenziu 10 mg/ml (175 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

60 ml alebo 175 ml fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) buď s plastovým uzáverom s detskou poistkou alebo s hliníkovým uzáverom so závitom obsahujúca biely až takmer biely prášok

na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po rekonštitúcii vytvorí biela až takmer biela suspenzia s pomarančovou arómou.

Diflucan a súvisiace názvy 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu:

60 ml fľaška obsahuje 24,4 g prášku na perorálnu suspenziu. Objem suspenzie po rekonštitúcii je 40 ml, čo predstavuje použiteľný objem 35 ml.

175 ml fľaška obsahuje 67,1 g prášku na perorálnu suspenziu. Objem suspenzie po rekonštitúcii je 110 ml, čo predstavuje použiteľný objem 100 ml.

Diflucan a súvisiace názvy 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu:

60 ml fľaška obsahuje 24,4 g prášku na perorálnu suspenziu. Objem suspenzie po rekonštitúcii je 40 ml, čo predstavuje použiteľný objem 35 ml.

Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

5 ml odmerná lyžička a/alebo 5 ml kalibrovaná injekčná striekačka s tlakovým nadstavcom na fľašku sa môže tiež dodávať spolu so 60 ml fľaškou.

Odmerná nádobka sa dodáva spolu so 175 ml fľaškou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na rekonštitúciu:

Rekonštituovaná suspenzia vytvorí po rekonštitúcii bielu až takmer bielu suspenziu s pomarančovou arómou.

Pre 60 ml fľašku:

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Pridajte malé množstvo nesýtenej vody a poriadne pretrepte. Vodu pridajte až po úroveň označenú na fľaške (tá zodpovedá pridaniu 24 ml vody)
3. Dobre pretrepte asi 1 až 2 minúty, aby ste získali homogénnu suspenziu.
4. Napište dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie na štítok na fľaške (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní).

Pre 175 ml fľašku: (platí iba v prípade, ak je uvedená na trh vo Vašej krajine)

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Odmerajte 66 ml nesýtenej vody a pridajte ju do fľašky.
3. Dobre pretrepte asi 1 až 2 minúty, aby ste získali homogénnu suspenziu.
4. Napište dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie na štítok na fľaške (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní).

Návod na použitie:

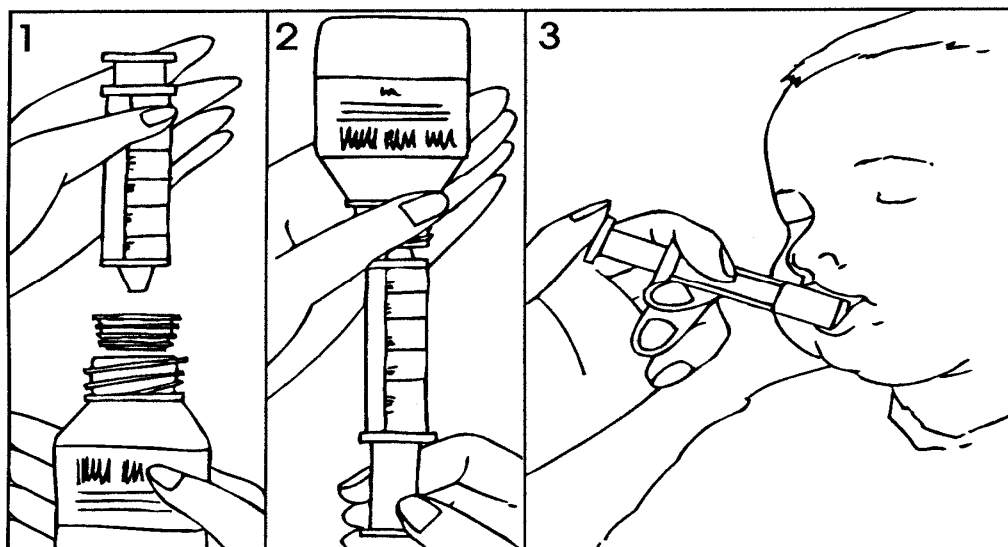
Uzatvorenú fľašku s rekonštituovanou suspenziou pred každým použitím pretrepte.

Návod na použitie injekčnej striekačky u detí: **(platí iba v prípade, ak je uvedená na trh vo Vašej krajine)**

Pripravenú suspenziu dobre pretrepte.

1. Otvorte fľašku (bezpečnostný uzáver);
2. Vložte nadstavec pripevnený na injekčnú striekačku do hrdla fľašky (1, 2 – pozri obrázok 1);
3. Obráťte fľašku so striekačkou hore dnom a natiahnite množstvo suspenzie, ktoré Vám predpísal lekár (obrázok 2). Dieliky na striekačke sú vyjadrené v ml.
Maximálna denná dávka pre dospelých sa u detí nesmie prekročiť (pozri časť 4.2).
4. Injekčnú striekačku oddel'te od fľašky;
5. Mladším deťom sa liek môže podať zo striekačky priamo do úst. Dieťa má počas podávania ostať vzpriamené. Nasmerujte striekačku na vnútornú stranu líca; suspenziu pomaly vytlačte do úst dieťaťa (obrázok 3). U starších detí sa suspenzia môže dať na lyžičku a dieťa ju môže vypiť.

6. Injekčnú striekačku po použití opláchnite.
7. Fľašku uzavrite bezpečnostným uzáverom; nadstavec ostane na hrdle fľašky.



Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/agentúry} [Má byť vyplnené národne].

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 2 mg/ml infúzny roztok

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 25 ml infúzny roztok obsahuje 50 mg flukonazolu.
Každý 50 ml infúzny roztok obsahuje 100 mg flukonazolu.
Každý 100 ml infúzny roztok obsahuje 200 mg flukonazolu.
Každý 200 ml infúzny roztok obsahuje 400 mg flukonazolu.

Každý ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

Pomocná látka: každý ml tiež obsahuje 9 mg chloridu sodného (čo zodpovedá 0,154 mmol sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Priehľadný, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diflucan je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

Diflucan je indikovaný u dospelých na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),
- invazívnej kandidózy,
- kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy,
- chronickej orálnej atrofickej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné,

Diflucan je u dospelých indikovaný na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu,
- kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou (ako sú pacienti s hematologickými malígnymi ochoreniami, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek kostnej drene (pozri časť 5.1).

Diflucan je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospelajúcich vo veku od 0 do 17 rokov:

Diflucan je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Diflucan sa môže používať na udržiavaciu liečbu na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidív (pozri časť 4.4).

Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych testov; akonáhle sú však výsledky dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zvážiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrožujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zvážiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe znakov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.

Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou		200 mg až 400 mg.	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Dávkovanie sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri “Poškodenie funkcie obličiek”).

Poškodenie funkcie obličiek

Diflucan sa prevažne vylučuje močom ako nezmenené liečivo. Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poškodením funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Percento odporúčanej dávky
> 50	100 %
≤ 50 (bez dialýzy)	50 %
Chronická dialýza	100 % po každej dialýze

Chronicky dialyzovaní pacienti majú po každej dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti a dospievajúci

Maximálna denná dávka 400 mg sa u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. Diflucan sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u detí a dospievajúcich s poškodenou funkciou obličiek pozri v časti “*Poškodenie funkcie obličiek*”. Farmakokinetika flukonazolu sa u detí a dospievajúcich s renálnou insuficienciou neskúmala (“Novorodenci narodení v termíne“, u ktorých sa často vyskytuje predovšetkým nezrelosť obličiek, pozri nižšie).

Dojčatá, batolátá a staršie deti (vo veku od 28. dňa do 11 rokov):

Indikácia	Dávkovanie	Odporúčania
- Kandidóza slizníc	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg denne	Prvý deň liečby sa má podať úvodná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny.
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri <i>Dávkovanie u dospelých</i>).

Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od hmotnosti a pubertálneho vývoja, ktoré dávkovanie (pre dospelých alebo deti) je najvhodnejšie. Klinické údaje naznačujú, že deti dosahujú vyšší klírens flukonazolu, ako klírens pozorovaný u dospelých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3, 6 a 12 mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Novorodenci narodení v termíne (vo veku 0 až 27 dní):

U novorodencov prebieha vylučovanie flukonazolu pomaly. Existuje len málo farmakokinetických údajov, ktoré podporujú toto dávkovanie u novorodencov narodených v termíne (pozri časť 5.2).

Veková skupina	Dávkovanie	Odporúčania
Novorodenci narodení v termíne (0 až 14 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí, sa má podať každých 72 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 72 hodín sa nesmie prekročiť.
Novorodenci narodení v termíne (od 15 do 27 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí sa má podať každých 48 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 48 hodín sa nesmie prekročiť.

Spôsob podávania

Diflucan sa môže podávať buď perorálne alebo formou intravenózneho infúzie, cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Intravenózne infúzie sa má podávať rýchlosťou neprevyšujúcou 10 ml/minútu. Diflucan je pripravený v 9 mg/ml (0,9 %) infúznom roztoku chloridu sodného, pričom každých 200 mg (v 100 ml fľaške) obsahuje 15 mmol každého Na⁺ a Cl⁻. Keďže Diflucan je dostupný ako zriedený roztok chloridu sodného, má sa u pacientov vyžadujúcich obmedzený príjem sodíka alebo tekutín zvážiť rýchlosť podávania tekutín.

Návod na zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Diflucanu 400 mg denne alebo vyššie. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimoizid, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúšaný v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa Diflucan nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe kryptokokózy iných miest (napr. pľúcnej a kožnej kryptokokózy) sú obmedzené, čo neumožňuje dávať odporúčania pre dávkovanie.

Hlboké endemické mykózy

Dôkazy o účinnosti flukonazolu v liečbe iných foriem endemických mykóz, ako sú *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Systém pečene a žlčových ciest

Diflucan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Diflucan bol spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím,

ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia abnormality pečeneových testov, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia.

Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltacka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli davané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich Diflucan hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Diflucan sa má podávať s opatnosťou pacientom s týmito potenciálne proarytmogénnymi stavmi. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivenosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibitorom CYP2C19. Pacienti liečení Diflucanom, ktorí sú súčasne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5)

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť starostlivo monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pomocné látky

Liek obsahuje 0,154 mmol sodíka v ml. Toto sa musí vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú predpísanú diétu s obmedzeným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu

200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrytmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo monitorovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsade de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné užívanie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsade de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejtó kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom.

Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myši preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *A. fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá: Podobne ako v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematúria a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predĺžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), tzn. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7-násobne a biologický polčas 2,2-násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4-násobne a biologický polčas 2,3-násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súbežne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonizmy kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celecoxib: Počas súbežnej liečby s flukonazolom (200 mg denne) a celecoxibom (200 mg) sa C_{max} celecoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celecoxibu.

Cyklofosfamid: Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku možnej interakcie fentanylu a flukonazolu. Naviac sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti

majú byť starostlivo monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibítory HMG-CoA reductázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich krvný tlak.

Metadon: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): $C_{\max}$ flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila $C_{\max}$ farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofénom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a $C_{\min}$ o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému

metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru približne o 50 % a C_{max} približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sachinavirom/ritonavírom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxite, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_τ vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predlžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zväziť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by

opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od niekoľkých stoviek gravidných žien liečených štandardnými dávkami (< 200 mg/deň) flukonazolu, podávanými v prvom trimestri vo forme jednorazových alebo opakovaných dávok, nepreukazujú žiadne nežiaduce účinky na plod.

Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehrovej kosti a rádiohumérálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidiodomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejmá.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Laktácia

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diflucanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Diflucanu a majú byť upovedomení o tom, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 1/10) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s Diflucanom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1\,000); veľmi zriedkavé (< 1/10\,000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia
Poruchy imunitného systému			anafylaxia
Poruchy		znížená chuť do	hypercholesterolémia,

metabolizmu a výživy		jedla	hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade de pointes</i> (pozri časť: 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri: časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	cholestáza (pozri časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť: 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka	

Deti a dospievajúci

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýliek zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania Diflucanom a súčasne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikácia

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty,
ATC kód: J02AC01.

Spôsob účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyliečenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často nie sú primárne citlivé na flukonazol (napr. *Candida krusei*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty

MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi (C≤/R>)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A C≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg raz denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola stále koncentrácia flukonazolu 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtoch bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je selektívny inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izozýmu CYP2C19.

Vylučovanie

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou ($GFR < 20$ ml/min) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov ("compassionate use").

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1 184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súčasne diuretiká. Hodnota C_{max} 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretik nezmenilo významne AUC alebo C_{max} . Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktorí boli liečení perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rásžtep podnebia a abnormálnu kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (sťažený pôrod) a proťahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
voda na injekciu
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Sklenené injekčné liekovky: 5 rokov.

Plastové PVC vaky: 18 mesiacov.

Tento liek je na jednorazové použitie. Po otvorení sa všetok nepoužitý infúzny roztok musí zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Sklenené injekčné liekovky: Neuchovávajú sa v mrazničke.

Plastové PVC vaky: Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedené roztoky musia použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, je čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadná infúzna liekovka zo skla typu I uzatvorená gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom.
Plastový PVC vak.

Veľkosti balenia: 30, 50, 100 alebo 250 ml sklenené injekčné liekovky.
1, 5, 10 alebo 20 plastových PVC vakov (100 alebo 200 ml).

Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Intravenózný infúzny roztok flukonazolu je kompatibilný s nasledujúcimi podávanými roztokmi:

- a) dextróza 5 % a 20 %
- b) Ringerov roztok
- c) Hartmannov roztok
- d) chlorid draselný v dextróze
- e) uhličitan sodný 4,2 % a 5 %
- f) Aminosyn 3,5 %
- g) chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (roztok na intraperitoneálnu dialýzu 6,36 %)

Infúzny roztok flukonazolu sa môže podávať existujúcou infúznou súpravou s jedným z vyššie uvedených roztokov. Hoci neboli zaznamenané žiadne špecifické inkompatibility, miešanie s akýmkoľvek inými liekmi pred podaním infúzie sa neodporúča.

Infúzny roztok je určený len na jednorazové použitie.

Riedenie sa má robiť za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním skontrolovať vizuálne kvôli výskytu častíc a zmene sfarbenia. Roztok sa môže použiť len vtedy, ak je číry a bez častíc.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu/agentúry} [Má byť vyplnené národne].

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA (kapsuly)****1. NÁZOV LIEKU**

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 tvrdá kapsula.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE (kapsuly)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly
[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA (kapsuly)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 50 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 100 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 200 mg tvrdé kapsuly
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg flukonazolu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg flukonazolu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 alebo 500 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

{Názov a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 50 mg

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 100 mg

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 200 mg

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE (kapsuly)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 50 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 100 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg tvrdé kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 200 mg tvrdé kapsuly
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA (5 mg/ml perorálny roztok)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 5 mg/ml perorálny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu, glycerol.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok.
1 fľaška – 150 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení sa Diflucan môže používať maximálne 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 5 mg/ml

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FIAŠKE (5 mg/ml perorálny roztok)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 5 mg/ml perorálny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu a glycerol.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok.

1 fľaška – 150 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení sa Diflucan môže používať maximálne 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA (10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu – 60 ml a 175 ml fľašky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml rekonstituovanej suspenzie obsahuje 10 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

1 fľaška – 35 ml suspenzie po rekonštitúcii

1 fľaška – 150 ml suspenzie po rekonštitúcii

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok na perorálnu suspenziu (60 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Prášok na perorálnu suspenziu (175 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nariedená suspenzia: Uchovávať pri teplote do 30 °C, neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 10 mg/ml

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠKE (10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu – 60 ml a 175 ml fl'ašky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 10 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

1 fl'aška –35 ml suspenzie po rekonštitúcii

1 fl'aška –150 ml suspenzie po rekonštitúcii

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHL'ADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohl'adu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Prášok na perorálnu suspenziu (60 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Prášok na perorálnu suspenziu (175 ml fľaška): Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nariedená suspenzia: Uchovávať pri teplote do 30 °C, neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA (40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu – 60 ml fľašky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

1 fľaška – 35 ml suspenzie po rekonštitúcii

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok na perorálnu suspenziu: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nariedená suspenzia: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C, neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 40 mg/ml
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLAŠKE (40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu – 60 ml fľašky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu.

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

1 fľaška – 35 ml suspenzie po rekonštitúcii

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Prášok na perorálnu suspenziu: Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nariedená suspenzia: Uchovávajte pri teplote do 30 °C, neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA (IV 30, 50, 100 alebo 250 ml sklenené injekčné liekovky, 100 a 200 ml PVC vaky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 2 mg/ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

Každý ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

Každých 25 ml infúzneho roztoku obsahuje 50 mg flukonazolu.
Každých 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg flukonazolu.
Každých 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg flukonazolu.
Každých 200 ml infúzneho roztoku obsahuje 400 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekciu a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka – 25 ml roztoku
1 injekčná liekovka – 50 ml roztoku
1 injekčná liekovka – 100 ml roztoku
1 injekčná liekovka – 200 ml roztoku
5, 10, 20 PVC vakov – 100 ml roztoku
5, 10, 20 PVC vakov – 200 ml roztoku

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

(Sklenené injekčné liekovky) Neuchovávajte v mrazničke.

(PVC vaky) Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK (IV 50, 100 alebo 250 ml sklenené injekčné liekovky, 100 a 200 ml PVC vaky)

1. NÁZOV LIEKU

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 2 mg/ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

2. LIEČIVO

Každý ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

Každých 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg flukonazolu.
Každých 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg flukonazolu.
Každých 200 ml infúzneho roztoku obsahuje 400 mg flukonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekciu a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka – 50 ml roztoku
1 injekčná liekovka – 100 ml roztoku
1 injekčná liekovka – 200 ml roztoku
1 PVC vak – 100 ml roztoku
1 PVC vak – 200 ml roztoku

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

(Sklenené injekčné liekovky) Neuchovávajte v mrazničke.

(PVC vaky) Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK (IV – 30 ml sklenená injekčná liekovka)****1. NÁZOV LIEKU**

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 2 mg/ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

flukonazol

Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 ml roztoku

6. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg kapsuly

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
flukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diflucan a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Diflucan
3. Ako užívať Diflucan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diflucan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIFLUCAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diflucan je jedným zo skupiny liekov nazývaných “antimykotiká” (lieky na liečbu infekcií spôsobených hubovými mikroorganizmami – mykóz). Liečivo je flukonazol.

Diflucan sa používa u dospelých na liečbu infekcií vyvolaných hubami. Najčastejšou príčinou hubových infekcií je kvasinka (jednobunkový hubový mikroorganizmus) nazývaná *Candida*.

Tento liek Vám môže odporučiť Váš lekár na liečbu genitálnej kandidózy (kvasinkového ochorenia pohlavných orgánov), infekcie pošvy alebo penisu.

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIFLUCAN

Neužívajte Diflucan, keď

- ste alergický (precitlivý) na flukonazol, iné lieky, ktoré užívate na liečbu hubových infekcií alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diflucanu. Príznaky môžu zahŕňať svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním.
- užívate astemizol, terfenadín (antihistaminiká na alergie)
- užívate cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti)
- užívate pimozyd (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- užívate chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- užívate erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií)

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Diflucanu

Povedzte svojmu lekárovi, keď

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- trpíte na srdcové ochorenie vrátane nepravidelného srdcového rytmu
- máte abnormálne hladiny draslíka, vápnika alebo horčíka vo Vašej krvi
- sa u Vás vyvinuli závažné kožné reakcie (svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním)

Deti

Hoci je tento liek určený pre dospelých, môže sa používať u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov), ak je liečba nevyhnutná a neexistuje žiadna iná vhodná liečba, a má sa užívať rovnakým spôsobom ako u dospelých.

Užívanie iných liekov

Ak užívate astemizol, terfenadín (antihistaminikum na liečbu alergií) alebo cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti) alebo pimozid (používa sa na liečbu duševných chorôb), alebo chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) alebo erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií), **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi, keďže tieto lieky sa nemôžu užívať s Diflucanom (pozri časť: "Neužívajte Diflucan, keď").

Existujú lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Diflucanom.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, uistite sa, že Váš lekár o tom vie:

- rifampicín alebo rifabutín (antibiotiká na liečbu infekcií)
- alfentanil, fentanyl (používajú sa ako anestetiká (látky spôsobujúce čiastočné (miestne) alebo úplné znecitlivenie organizmu))
- amitriptylín, nortriptylín (používajú sa ako antidepresíva (lieky na depresiu))
- amfotericín B, vorikonazol (antimykotiká (lieky na hubové infekcie))
- lieky na riedenie krvi, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín (warfarín alebo podobné lieky)
- benzodiazepíny (midazolam, triazolam alebo podobné lieky) používané pri problémoch so spánkom alebo na úzkosť
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu kŕčov (epileptických záchvatov))
- nifedipín, isradipín, amlodipín, felodipín a losartan (na hypertenziu – vysoký krvný tlak)
- cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus (na zabránenie neprijatia transplantátu)
- cyklofosfamid, vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín alebo podobné lieky) používané na liečbu rakoviny
- halofantrín (používan sa na liečbu malárie)
- statíny (atorvastatín, simvastatín a fluvastatín alebo podobné lieky) používané na zníženie hladín cholesterolu
- metadón (používa sa na bolesť)
- celecoxib, flurbiprofén, naproxén, ibuprofén, lornoxikam, meloxicam, diklofenak (nesteroidné protizápalové látky (nesteroidové antiflogistiká, NSAID))
- perorálne kontraceptíva (antikoncepčné tabletky)
- prednizón (steroid)
- zidovudín, tiež známy ako AZT; sachinavir (používa sa u pacientov infikovaných vírusom HIV)
- lieky na cukrovku, ako je chlórpropamid, glibenklamid, glipizid alebo tolbutamid
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- vitamín A (výživový doplnok)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diflucanu s jedlom a nápojmi

Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo dojčíte. Ak ste tehotná alebo dojčíte, nesmiete užívať Diflucan, pokiaľ Vám to nenariadil Váš lekár.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, sa má vziať do úvahy občasný výskyt závratov alebo kŕčov (epileptických záchvatov).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diflucanu

Tento liek obsahuje malé množstvo laktózy (mliečny cukor). Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ DIFLUCAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kapsulu prehltnite celú a zapite ju pohárom vody.

Dospelí

150 mg ako jednorazová dávka.

Lekári môžu niekedy predpísať odlišné dávky od uvedenej dávky. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Starší pacienti

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých.

Pacienti s obličkovými problémami

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých.

Ako rýchlo začne liečba účinkovať?

Kvasinkové ochorenie pošvy

Váš stav sa začne zlepšovať v priebehu niekoľkých dní – niektoré ženy zaznamenajú zlepšenie za jeden deň.

Ak sa Váš stav do niekoľkých dní nezlepší, obráťte sa opäť na svojho lekára.

Kvasinkové ochorenie penisu

Váš stav sa začne zlepšovať v priebehu niekoľkých dní, ale môže to trvať aj jeden týždeň.

Ak sa Váš stav nezlepší do jedného týždňa, obráťte sa opäť na svojho lekára.

Ak užijete viac Diflucanu, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva kapsúl naraz môže spôsobiť, že sa nebudete cítiť dobre. Navštívte ihneď svojho lekára alebo najbližšie nemocničné pohotovostné oddelenie. Príznaky možného predávkovania môžu zahŕňať: počutie, videnie, cítenie vecí a myslenie na veci, ktoré nie sú skutočné (halucinačné a paranoidné správanie). Dostačujúca môže byť symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka).

Ak zabudnete užiť Diflucan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak sa už blíži čas na ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diflucan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niekoľkých ľudí sa objavili **alergické reakcie**, hoci závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ak sa u Vás prejaví niektorý z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

- náhle piskoty, ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudníku
- opuch očných viečok, tváre alebo pier
- svrbenie celého tela, začervenanie kože alebo svrbivé červené flaky
- kožná vyrážka
- závažné kožné reakcie, ako je vyrážka, ktorá spôsobuje tvorbu pľuzgierov (toto môže postihnúť ústa a jazyk)

Diflucan môže ovplyvniť Vašu pečeň. Príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:

- únavu
- stratu chuti do jedla
- vracanie
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

Ak sa ktorýkoľvek z nich prejaví, prestaňte užívať Diflucan a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Naviac, ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov zo 100, sú uvedené nižšie:

- bolesť hlavy
- žalúdočné ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie
- zvýšenie hodnoty pečeňových testov
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000, sú uvedené nižšie:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a zapríčiniť slabosť alebo dýchavicu
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, pocit ospalosti
- kŕče (epileptické záchvaty), závraty, pocity točenia, brnenia, pichania alebo zníženej citlivosti, zmeny vo vnímaní chuti
- zápcha, tráviace ťažkosti, zvýšená plynatosť (vetry), sucho v ústach
- bolesť svalov
- poškodenie pečene a zožltnutie kože a očí (žltáčka)
- pupene, tvorba pľuzgierov (žihľavka), svrbenie, zvýšené potenie
- únava, celkový pocit nevoľnosti, horúčka

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000, sú uvedené nižšie:

- nižší počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami a krviniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, ako je norma
- červené alebo purpurové sfarbenie kože, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, iné zmeny krviniek
- nízka hladina draslíka v krvi
- chemické zmeny krvi (vysoké hladiny cholesterolu, tukov v krvi)

- tras
- odchýlky na elektrokardiograme (EKG), zmeny tepovej frekvencie alebo srdcového rytmu
- zlyhanie pečene
- alergické reakcie (niekedy závažné) vrátane rozšírených pľuzgierovitých vyrážok a odlupovania kože, závažných kožných reakcií, opuchu pier alebo tváre
- vypadávanie vlasov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIFLUCAN

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diflucan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diflucan obsahuje

- Liečivo je flukonazol.
- Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.
- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát, natriumlaurylsulfát.

Zloženie obalu kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a patentová modrá V (E131).

Potlač: šelak (lak), čierny oxid železitý, n-butanol, bezvodý etanol, čistená voda, propylénglykol, bezvodý etanol denaturovaný metanolom, izopropylalkohol, 30 % roztok amoniaku, hydroxid draselný

Ako vyzerá Diflucan a obsah balenia

- Diflucan 150 mg tvrdé kapsuly majú tyrkysovomodré telo a tyrkysovomodrý uzáver. Na nich je čiernym atramentom vytlačený kód "FLU-150" a nápis "Pfizer".
- Diflucan sa dodáva v blistrovom balení obsahujúcom 1 kapsulu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}: [Má byť vyplnené národne]

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 50 mg kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 100 mg kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 150 mg kapsuly
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 200 mg kapsuly

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
flukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diflucan a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Diflucan
3. Ako užívať Diflucan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diflucan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIFLUCAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diflucan je jedným zo skupiny liekov nazývaných “antimykotiká” (lieky na liečbu infekcií spôsobených mikroorganizmami – mykóz). Liečivo je flukonazol.

Diflucan sa používa u dospelých na liečbu infekcií vyvolaných hubami a môže byť tiež použitý na zabránenie výskytu kandidovej (kvasinkovej) infekcie u Vás. Najčastejšou príčinou hubových infekcií je kvasinka nazývaná *Candida* (jednobunkový hubový mikroorganizmus).

Dospelí

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu
- kokcidioidomykóza – ochorenie bronchopulmonálneho systému (priedušiek a pľúc)
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla a zápaly sprevádzajúce umelé zubné náhrady
- genitálna kandidóza (kvasinková infekcia pohlavných orgánov) – infekcia pošvy alebo penisu
- kožné infekcie – napr. mykóza nôh (hubové ochorenie nôh alebo “atletická noha”), tinea corporis (hubová infekcia kože tela), tinea cruris (hubové ochorenie postihujúce slabiny a hrádzu, “svrbenie džokejov”), infekcia nechtov

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy
- zabránenie návratu kandidózy slizníc
- zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy
- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)

Deti a dospievajúci (vo veku od 0 do 17 rokov)

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu.

Diffucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)
- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIFLUCAN

Neužívajte Diffucan, keď

- ste alergický (precitlivený) na flukonazol, iné lieky, ktoré užívate na liečbu hubových infekcií alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diffucanu. Príznaky môžu zahŕňať svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním.
- užívate astemizol, terfenadín (antihistaminiká na alergie)
- užívate cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti)
- užívate pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- užívate chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- užívate erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Diffucanu

Povedzte svojmu lekárovi, keď

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- trpíte na srdcové ochorenie vrátane nepravidelného srdcového rytmu
- máte abnormálne hladiny draslíka, vápnika alebo horčíka vo Vašej krvi
- sa u Vás vyvinuli závažné kožné reakcie (svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním)

Užívanie iných liekov

Ak užívate astemizol, terfenadín (antihistaminikum na liečbu alergií) alebo cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti) alebo pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb), alebo chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) alebo erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií), **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi, keďže tieto lieky sa nemôžu užívať s Diffucanom (pozri časť: "Neužívajte Diffucan, keď").

Existujú lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Diffucanom. Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, uistite sa, že Váš lekár o tom vie:

- rifampicín alebo rifabutín (antibiotiká na liečbu infekcií)
- alfentanil, fentanyl (používajú sa ako anestetiká (látky spôsobujúce čiastočné (miestne) alebo úplné znecitlivenie organizmu))
- amitriptylín, nortriptylín (používajú sa ako antidepresíva)
- amfotericín B, vorikonazol (antimykotiká (lieky na hubové infekcie))
- lieky na riedenie krvi, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín (warfarín alebo podobné lieky)
- benzodiazepíny (midazolam, triazolam alebo podobné lieky) používané pri problémoch so spánkom alebo na úzkosť
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu kŕčov (epileptických záchvatov))
- nifedipín, isradipín, amlodipín, felodipín a losartan (na hypertenziu – vysoký krvný tlak)
- cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus (na zabránenie neprijatia transplantátu)

- cyklofosfamid, vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín alebo podobné lieky) používané na liečbu rakoviny
- halofantrín (používan sa na liečbu malárie)
- statíny (atorvastatín, simvastatín a fluvastatín alebo podobné lieky) používané na zníženie hladín cholesterolu
- metadón (používa sa na bolesť)
- celecoxib, flurbiprofén, naproxén, ibuprofén, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidné protizápalové lieky (nesteroidové antiflogistiká, NSAID))
- perorálne kontraceptíva (antikoncepčné tabletky)
- prednizón (steroid)
- zidovudín, tiež známy ako AZT; sachinavir (používa sa u pacientov infikovaných vírusom HIV)
- lieky na cukrovku, ako je chlórpropamid, glibenklamid, glipizid alebo tolbutamid
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- vitamín A (výživový doplnok)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diflucanu s jedlom a nápojmi

Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo dojčíte. Ak ste tehotná alebo dojčíte, nesmiete užívať Diflucan, pokiaľ Vám to nenariadil Váš lekár.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, sa má vziať do úvahy občasný výskyt závratov alebo kŕčov (epileptických záchvatov).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diflucanu

Tento liek obsahuje malé množstvo laktózy (mliečny cukor). Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ DIFLUCAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kapsulu prehltajte celú a zapite ju pohárom vody. Najlepšie je užívať kapsuly každý deň v rovnakom čase.

Zvyčajné dávky tohto lieku pre jednotlivé infekcie sú uvedené nižšie:

Dospelí

Ochorenie	Dávka
Liečba kryptokokovej meningitídy	400 mg prvý deň, potom 200 mg až 400 mg raz denne počas 6 až 8 týždňov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy	200 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kokcidiodomykózy	200 mg až 400 mg raz denne od 11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Liečba vnútorných hubových infekcií spôsobených <i>Candidou</i>	800 mg prvý deň, potom 400 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba infekcií slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla a zápalov sprevádzajúcich umelé zubné náhrady	200 mg až 400 mg prvý deň, potom 100 mg až 200 mg, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kandidóz slizníc – dávka závisí od toho, kde sa infekcia nachádza	50 mg až 400 mg raz denne počas 7 až 30 dní, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Zabránenie infekciám slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3-krát týždenne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba genitálnej kandidózy	150 mg ako jednorazová dávka.
Zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň) a potom raz týždenne počas 6 mesiacov, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba hubových infekcií kože a nechtov	V závislosti od miesta infekcie 50 mg raz denne, 150 mg raz týždenne, 300 mg až 400 mg raz týždenne počas 1 až 4 týždňov (pri "atletickej nohe" to môže byť až do 6 týždňov, pri liečbe infekcie nechtov až kým nebude poškodený necht nahradený novým).
Zabránenie výskytu infekcie vyvolanej <i>Candidou</i> (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	200 mg až 400 mg raz denne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Dodržiavajte dávku, ktorú Vám predpísal Váš lekár (buď dávkovanie pre dospelých alebo pre deti).

Deti vo veku do 11 rokov

Maximálna dávka pre deti je 400 mg denne.

Dávka bude závisieť od hmotnosti dieťaťa v kilogramoch.

Ochorenie	Denná dávka
Kandidóza slizníc a infekcie hrdla vyvolané <i>Candidou</i> – dávka a trvanie liečby závisí od závažnosti infekcie a miesta výskytu infekcie	3 mg/kg telesnej hmotnosti (prvý deň sa môže podať dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti)
Kryptokoková meningitída alebo vnútorné hubové infekcie vyvolané <i>Candidou</i>	6 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti
Zabránenie výskytu infekcií vyvolaných <i>Candidou</i> u detí (ak je imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	3 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti

Použitie u detí vo veku od 0 do 4 týždňov

Použitie u detí vo veku od 3 do 4 týždňov:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 2 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 48 hodín.

Použitie u detí mladších ako 2 týždne:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 3 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 72 hodín.

Lekári môžu niekedy predpísať odlišné dávky od uvedenej dávky. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Starší pacienti

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých, pokiaľ nemáte problémy s obličkami.

Pacienti s obličkovými problémami

Váš lekár Vám môže zmeniť dávku v závislosti od funkcie Vašich obličiek.

Ak užijete viac Diflucanu, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva kapsúl naraz môže spôsobiť, že sa nebudete cítiť dobre. Navštívte ihneď svojho lekára alebo najbližšie nemocničné pohotovostné oddelenie. Príznaky možného predávkovania môžu zahŕňať: pocity, videnie, cítenie vecí a myslenie na veci, ktoré nie sú skutočné (halucinačné a paranoidné správanie). Dostačujúca môže byť symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka).

Ak zabudnete užiť Diflucan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak sa už blíži čas na ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diflucan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U niekoľkých ľudí sa objavili **alergické reakcie**, hoci závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ak sa u Vás prejaví niektorý z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

- náhle piskoty, ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudníku
- opuch očných viečok, tváre alebo pier
- svrbenie celého tela, začervenanie kože alebo svrbivé červené flaky
- kožná vyrážka
- závažné kožné reakcie, ako je vyrážka, ktorá spôsobuje tvorbu pľuzgierov (toto môže postihnúť ústa a jazyk)

Diflucan môže ovplyvniť Vašu pečeň. Príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:

- únavu
- stratu chuti do jedla
- vracanie
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

Ak sa ktorýkoľvek z nich prejaví, prestaňte užívať Diflucan a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Naviac, ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov zo 100, sú uvedené nižšie:

- bolesť hlavy
- žalúdočné ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie
- zvýšenie hodnoty pečeňových testov
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000, sú uvedené nižšie:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a zapríčiniť slabosť alebo dýchavicu
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, pocit ospalosti
- kŕče (epileptické záchvaty), závraty, pocity točenia, brnenia, pichania alebo zníženej citlivosti, zmeny vo vnímaní chuti
- zápcha, tráviace ťažkosti, zvýšená plynatosť (vetry), suchosť v ústach
- bolesť svalov
- poškodenie pečene a zožltnutie kože a očí (žltáčka)
- pupene, tvorba pľuzgierov (žihľavka), svrbenie, zvýšené potenie
- únava, celkový pocit nevoľnosti, horúčka

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000, sú uvedené nižšie:

- nižší počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami a krviniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, ako je norma
- červené alebo purpurové sfarbenie kože, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, iné zmeny krviniek
- nízka hladina draslíka v krvi
- chemické zmeny krvi (vysoké hladiny cholesterolu, tukov v krvi)
- tras
- odchýlky na elektrokardiograme (EKG), zmeny tepovej frekvencie alebo srdcového rytmu
- zlyhanie pečene
- alergické reakcie (niekedy závažné) vrátane rozšírených pľuzgierovitých vyrážok a odlupovania kože, závažných kožných reakcií, opuchu pier alebo tváre
- vypadávanie vlasov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIFLUCAN

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diflucan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diflucan obsahuje

- Liečivo je flukonazol.
- Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg, 100 mg, 150 mg alebo 200 mg flukonazolu.
- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát, natriumlaurylsulfát.

Zloženie obalu kapsuly:

50 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a patentová modrá V (E131)

100 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), erytrozín (E127) a patentová modrá V (E131)

150 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a patentová modrá V (E131)

200 mg tvrdé kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), erytrozín (E127) a indigokarmín (E132)

Potlač: šelak (lak), čierny oxid železitý, n-butanol, bezvodý etanol, čistená voda, propylénglykol, bezvodý etanol denaturovaný metanolom, izopropylalkohol, 30 % roztok amoniaku, hydroxid draselný

Ako vyzerá Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg a obsah balenia

- Diflucan 50 mg tvrdé kapsuly majú biele telo a tyrkysovomodrý uzáver. Na nich je čiernym atramentom vytlačený kód "FLU-50" a nápis "Pfizer".
- Diflucan 100 mg tvrdé kapsuly majú biele telo a modrý uzáver. Na nich je čiernym atramentom vytlačený kód "FLU-100" a nápis "Pfizer".
- Diflucan 150 mg tvrdé kapsuly majú tyrkysovomodré telo a tyrkysovomodrý uzáver. Na nich je čiernym atramentom vytlačený kód "FLU-150" a nápis "Pfizer".
- Diflucan 200 mg tvrdé kapsuly majú biele telo a purpurový uzáver. Na nich je čiernym atramentom vytlačený kód "FLU-200" a nápis "Pfizer".

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 alebo 500 tvrdých kapsúl. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}: [Má byť vyplnené národne]

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 5 mg/ml perorálny roztok

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
flukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diflucan a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Diflucan
3. Ako užívať Diflucan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diflucan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIFLUCAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diflucan je jedným zo skupiny liekov nazývaných “antimykotiká” (lieky na liečbu infekcií spôsobených mikroorganizmami – mykóz). Liečivo je flukonazol.

Diflucan sa používa u dospelých na liečbu infekcií vyvolaných hubami a môže byť tiež použitý na zabránenie výskytu kandidovej (kvasinkovej) infekcie u Vás. Najčastejšou príčinou hubových infekcií je kvasinka nazývaná *Candida* (jednobunkový hubový mikroorganizmus).

Dospelí

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu
- kokcidioidomykóza – ochorenie bronchopulmonálneho systému (priedušiek a pľúc)
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla a zápalu sprevádzajúce umelé zubné náhrady
- genitálna kandidóza (kvasinková infekcia pohlavných orgánov) – infekcia pošvy alebo penisu
- kožné infekcie – napr. mykóza nôh (hubové ochorenie nôh alebo “atletická noha”), tinea *corporis* (hubová infekcia kože tela), tinea *cruris* (hubové ochorenie postihujúce slabiny a hrádzu, “svrbenie džokejov”), infekcia nechtov

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy
- zabránenie návratu kandidózy slizníc
- zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy
- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)

Deti a dospievajúci (vo veku od 0 do 17 rokov)

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla

- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu.

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)
- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIFLUCAN

Neužívajte Diflucan, keď

- ste alergický (precitlivенý) na flukonazol, iné lieky, ktoré užívate na liečbu hubových infekcií alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diflucanu. Príznaky môžu zahŕňať svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním.
- užívate astemizol, terfenadín (antihistaminiká na alergie)
- užívate cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti)
- užívate pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- užívate chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- užívate erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Diflucanu

Povedzte svojmu lekárovi, keď

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- trpíte na srdcové ochorenie vrátane nepravidelného srdcového rytmu
- máte abnormálne hladiny draslíka, vápnika alebo horčika vo Vašej krvi
- sa u Vás vyvinuli závažné kožné reakcie (svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním)

Užívanie iných liekov

Ak užívate astemizol, terfenadín (antihistaminikum na liečbu alergií) alebo cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti) alebo pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb), alebo chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) alebo erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií), **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi, keďže tieto lieky sa nemôžu užívať s Diflucanom (pozri časť: "Neužívajte Diflucan, keď").

Existujú lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Diflucanom. Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, uistite sa, že Váš lekár o tom vie:

- rifampicín alebo rifabutín (antibiotiká na liečbu infekcií)
- alfentanil, fentanyl (používajú sa ako anestetiká (látky spôsobujúce čiastočné (miestne) alebo úplné znecitlivenie organizmu))
- amitriptylín, nortriptylín (používajú sa ako antidepresíva)
- amfotericín B, vorikonazol (antimykotiká (lieky na hubové ochorenie))
- lieky na riedenie krvi, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín (warfarín alebo podobné lieky)
- benzodiazepíny (midazolam, triazolam alebo podobné lieky) používané pri problémoch so spánkom alebo na úzkosť
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu kŕčov (epileptických záchvatov))
- nifedipín, isradipín, amlodipín, felodipín a losartan (na hypertenziu – vysoký krvný tlak)
- cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus (na zabránenie neprijatia transplantátu)
- cyklofosamid, vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín alebo podobné lieky) používané na liečbu rakoviny
- halofantrín (používan sa na liečbu malárie)
- statíny (atorvastatín, simvastatín a fluvastatín alebo podobné lieky) používané na zníženie hladín cholesterolu

- metadón (používa sa na bolesť)
- celekoxib, flurbiprofén, naproxén, ibuprofén, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (nesteroidné protizápalové lieky (nesteroidové antiflogistiká, NSAID))
- perorálne kontraceptíva (antikoncepčné tabletky)
- prednizón (steroid)
- zidovudín, tiež známy ako AZT; sachinavir (používa sa u pacientov infikovaných vírusom HIV)
- lieky na cukrovku, ako je chlórpropamid, glibenklamid, glipizid alebo tolbutamid
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- vitamín A (výživový doplnok)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diflucanu s jedlom a nápojmi

Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo dojčíte. Ak ste tehotná alebo dojčíte, nesmiete užívať Diflucan, pokiaľ Vám to nenariadil Váš lekár.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, sa má vziať do úvahy občasný výskyt závratov alebo kŕčov (epileptických záchvatov).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diflucanu

Diflucan obsahuje sacharózu (cukor).

- Ak neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- Dávky 10 ml obsahujú 1,3 g cukru. Toto sa má vziať do úvahy, ak máte cukrovku.
- Ak sa užíva dlhšie obdobie ako 2 týždne, môže mať škodlivý vplyv na zuby.

Diflucan obsahuje tiež glycerol. Glycerol môže zapríčiniť bolesť hlavy, žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

3. AKO UŽÍVAŤ DIFLUCAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajné dávky tohto lieku pre jednotlivé infekcie sú uvedené nižšie.

Najlepšie je užívať kapsuly každý deň v rovnakom čase.

Dospelí

Ochorenie	Dávka
Liečba kryptokokovej meningitídy	400 mg prvý deň, potom 200 mg až 400 mg raz denne počas 6 až 8 týždňov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy	200 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kokcidiodomykózy	200 mg až 400 mg raz denne od 11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Liečba vnútorných hubových infekcií spôsobených <i>Candidou</i>	800 mg prvý deň, potom 400 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba infekcií slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla a zápalov sprevádzajúcich umelé zubné náhrady	200 mg až 400 mg prvý deň, potom 100 mg až 200 mg, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kandidóz slizníc – dávka závisí od toho, kde sa infekcia nachádza	50 mg až 400 mg raz denne počas 7 až 30 dní, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Zabránenie infekciám slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3-krát týždenne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba genitálnej kandidózy	150 mg ako jednorazová dávka.
Zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň) a potom raz týždenne počas 6 mesiacov, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba hubových infekcií kože a nechtov	V závislosti od miesta infekcie 50 mg raz denne, 150 mg raz týždenne, 300 mg až 400 mg raz týždenne počas 1 až 4 týždňov (pri "atletickej nohe" to môže byť až do 6 týždňov, pri liečbe infekcie nechtov až kým nebude poškodený necht nahradený novým).
Zabránenie výskytu infekcie vyvolanej <i>Candidou</i> (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	200 mg až 400 mg raz denne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Dodržiavajte dávku, ktorú Vám predpísal Váš lekár (buď dávkovanie pre dospelých alebo pre deti).

Deti vo veku do 11 rokov

Maximálna dávka pre deti je 400 mg denne.

Dávka bude závisieť od hmotnosti dieťaťa v kilogramoch.

Ochorenie	Denná dávka
Kandidóza slizníc a infekcie hrdla vyvolané <i>Candidou</i> – dávka a trvanie liečby závisí od závažnosti infekcie a miesta výskytu infekcie	3 mg/kg telesnej hmotnosti (prvý deň sa môže podať dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti)
Kryptokoková meningitída alebo vnútorné hubové infekcie vyvolané <i>Candidou</i>	6 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti
Zabránenie výskytu infekcií vyvolaných <i>Candidou</i> u detí (ak je imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	3 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti

Použitie u detí vo veku od 0 do 4 týždňov

Použitie u detí vo veku od 3 do 4 týždňov:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 2 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 48 hodín.

Použitie u detí mladších ako 2 týždne:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 3 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 72 hodín.

Lekári môžu niekedy predpísať odlišné dávky od uvedenej dávky. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Starší pacienti

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých, pokiaľ nemáte problémy s obličkami.

Pacienti s obličkovými problémami

Váš lekár Vám môže zmeniť dávku v závislosti od funkcie Vašich obličiek.

Ak užijete viac Diflucanu, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva Diflucanu naraz môže spôsobiť, že sa nebudete cítiť dobre. Navštívte ihneď svojho lekára alebo najbližšie nemocničné pohotovostné oddelenie. Príznaky možného predávkovania môžu zahŕňať: pocity, videnie, cítenie vecí a myslenie na veci, ktoré nie sú skutočné (halucinačné a paranoidné správanie). Dostačujúca môže byť symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka).

Ak zabudnete užiť Diflucan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak sa už blíži čas na ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diflucan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U niekoľkých ľudí sa objavili **alergické reakcie**, hoci závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ak sa u Vás prejaví niektorý z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

- náhle piskoty, ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudníku
- opuch očných viečok, tváre alebo pier
- svrbenie celého tela, začervenanie kože alebo svrbivé červené flaky
- kožná vyrážka
- závažné kožné reakcie, ako je vyrážka, ktorá spôsobuje tvorbu pľuzgierov (toto môže postihnúť ústa a jazyk)

Diflucan môže ovplyvniť Vašu pečeň. Príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:

- únavu
- stratu chuti do jedla
- vracanie
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

Ak sa ktorýkoľvek z nich prejaví, prestaňte užívať Diflucan a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Naviac, ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov zo 100, sú uvedené nižšie:

- bolesť hlavy
- žalúdočné ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie
- zvýšenie hodnoty pečeňových testov
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000, sú uvedené nižšie:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a zapríčiniť slabosť alebo dýchavicu
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, pocit ospalosti
- kŕče (epileptické záchvaty), závraty, pocity točenia, brnenia, pichania alebo zníženej citlivosti, zmeny vo vnímaní chuti
- zápcha, tráviace ťažkosti, zvýšená plynatosť (vetry), suchosť v ústach
- bolesť svalov
- poškodenie pečene a zožltnutie kože a očí (žltáčka)
- pupene, tvorba pľuzgierov (žihľavka), svrbenie, zvýšené potenie
- únava, celkový pocit nevoľnosti, horúčka

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000, sú uvedené nižšie:

- nižší počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami a krviniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, ako je norma
- červené alebo purpurové sfarbenie kože, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, iné zmeny krviniek
- nízka hladina draslíka v krvi
- chemické zmeny krvi (vysoké hladiny cholesterolu, tukov v krvi)
- tras
- odchýlky na elektrokardiograme (EKG), zmeny tepovej frekvencie alebo srdcového rytmu
- zlyhanie pečene
- alergické reakcie (niekedy závažné) vrátane rozšírených pľuzgierovitých vyrážok a odlupovania kože, závažných kožných reakcií, opuchu pier alebo tváre
- vypadávanie vlasov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIFLUCAN

- Liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diflucan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

- Po otvorení sa Diflucan môže používať maximálne 30 dní.
- Liek nepoužívajte, ak zbadáte znaky zhoršenia kvality, ako sú nezvyčajný zápach, zmena sfarbenia lieku, viditeľné čiastočky alebo kryštalizáciu.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diflucan obsahuje

- Liečivo je flukonazol.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, glycerol 85 %, čistená voda, monohydrát kyseliny citrónovej, natriumcitrát a čerešňová aróma.

Ako vyzerá Diflucan a obsah balenia

Diflucan je priehľadný, bezfarebný až slabo žltý roztok s viskozitou väčšou ako voda a dodáva sa vo fľaške z hnedého skla s uzáverom so závitom obsahujúcej 750 mg flukonazolu. Veľkosť balenia 150 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}: [Má byť vyplnené národne]

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
flukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diflucan a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Diflucan
3. Ako užívať Diflucan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diflucan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIFLUCAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diflucan je jedným zo skupiny liekov nazývaných “antimykotiká” (lieky na liečbu infekcií spôsobených mikroorganizmami – mykóz). Liečivo je flukonazol.

Diflucan sa používa u dospelých na liečbu infekcií vyvolaných hubami a môže byť tiež použitý na zabránenie výskytu kandidovej (kvasinkovej) infekcie u Vás. Najčastejšou príčinou hubových infekcií je kvasinka nazývaná *Candida* (jednobunkový hubový mikroorganizmus).

Dospelí

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu
- kokcidioidomykóza – ochorenie bronchopulmonálneho systému (priedušiek a pľúc)
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla a zápalu sprevádzajúce umelé zubné náhrady
- genitálna kandidóza (kvasinková infekcia pohlavných orgánov) – infekcia pošvy alebo penisu
- kožné infekcie – napr. mykóza nôh (hubové ochorenie nôh alebo “atletická noha”), tinea corporis (hubová infekcia kože tela), tinea cruris (hubové ochorenie postihujúce slabiny a hrádzu, “svrbenie džokejov”), infekcia nechtov

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy
- zabránenie návratu kandidózy slizníc
- zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy
- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)

Deti a dospievajúci (vo veku od 0 do 17 rokov)

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu.

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)
- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIFLUCAN

Neužívajte Diflucan, keď

- ste alergický (precitlivený) na flukonazol, iné lieky, ktoré užívate na liečbu hubových infekcií alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diflucanu. Príznaky môžu zahŕňať svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním.
- užívate astemizol, terfenadín (antihistaminiká na alergie)
- užívate cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti)
- užívate pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- užívate chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- užívate erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Diflucanu

Povedzte svojmu lekárovi, keď

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- trpíte na srdcové ochorenie vrátane nepravidelného srdcového rytmu
- máte abnormálne hladiny draslíka, vápnika alebo horčíka vo Vašej krvi
- sa u Vás vyvinuli závažné kožné reakcie (svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním)

Užívanie iných liekov

Ak užívate astemizol, terfenadín (antihistaminikum na liečbu alergií) alebo cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti) alebo pimoqid (používa sa na liečbu duševných chorôb), alebo chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) alebo erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií), **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi, keďže tieto lieky sa nemôžu užívať s Diflucanom (pozri časť: "Neužívajte Diflucan, keď").

Existujú lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Diflucanom. Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, uistite sa, že Váš lekár o tom vie:

- rifampicín alebo rifabutín (antibiotiká na liečbu infekcií)
- alfentanil, fentanyl (používajú sa ako anestetiká (látky spôsobujúce čiastočné (miestne) alebo úplné znecitlivenie organizmu))
- amitriptylín, nortriptylín (používajú sa ako antidepresíva)
- amfotericín B, vorikonazol (antimykotiká (lieky na hubové infekcie))
- lieky na riedenie krvi, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín (warfarín alebo podobné lieky)
- benzodiazepíny (midazolam, triazolam alebo podobné lieky) používané pri problémoch so spánkom alebo na úzkosť
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu kŕčov (epileptických záchvatov))
- nifedipín, isradipín, amlodipín, felodipín a losartan (na hypertenziu – vysoký krvný tlak)
- cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus (na zabránenie neprijatia transplantátu)
- cyklofosfamid, vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín alebo podobné lieky) používané na liečbu rakoviny

- halofantrín (používan sa na liečbu malárie)
- statíny (atorvastatín, simvastatín a fluvastatín alebo podobné lieky) používané na zníženie hladín cholesterolu
- metadón (používa sa na bolesť)
- celecoxib, flurbiprofén, naproxén, ibuprofén, lornoxikam, meloxicam, diklofenak (nesteroidné protizápalové lieky (nesteroidové antiflogistiká, NSAID))
- perorálne kontraceptíva (antikoncepčné tabletky)
- prednizón (steroid)
- zidovudín, tiež známy ako AZT; sachinavir (používa sa u pacientov infikovaných vírusom HIV)
- lieky na cukrovku, ako je chlórpropamid, glibenklamid, glipizid alebo tolbutamid
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- vitamín A (výživový doplnok)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diflucanu s jedlom a nápojmi

Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo dojčíte. Ak ste tehotná alebo dojčíte, nesmiete užívať Diflucan, pokiaľ Vám to nenariadil Váš lekár.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, sa má vziať do úvahy občasný výskyt závratov alebo kŕčov (epileptických záchvatov).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diflucanu

Diflucan prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu (cukor).

- Ak neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- Dávky 10 ml obsahujú 5,6 g alebo viac gramov cukru. Toto sa má vziať do úvahy, ak máte cukrovku.
- Ak sa užíva dlhšie obdobie ako 2 týždne, môže mať škodlivý vplyv na zuby.

3. AKO UŽÍVAŤ DIFLUCAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Najlepšie je užívať kapsuly každý deň v rovnakom čase.

Zvyčajné dávky tohto lieku pre jednotlivé infekcie sú uvedené nižšie:

Dospelí

Ochorenie	Dávka
Liečba kryptokokovej meningitídy	400 mg prvý deň, potom 200 mg až 400 mg raz denne počas 6 až 8 týždňov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy	200 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kokcidiodomykózy	200 mg až 400 mg raz denne od 11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Liečba vnútorných hubových infekcií spôsobených <i>Candidou</i>	800 mg prvý deň, potom 400 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba infekcií slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla a zápalov sprevádzajúcich umelé zubné náhrady	200 mg až 400 mg prvý deň, potom 100 mg až 200 mg, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kandidóz slizníc – dávka závisí od toho, kde sa infekcia nachádza	50 mg až 400 mg raz denne počas 7 až 30 dní, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Zabránenie infekciám slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3-krát týždenne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba genitálnej kandidózy	150 mg ako jednorazová dávka.
Zníženie opätovného výskytu vaginálnej kandidózy	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň) a potom raz týždenne počas 6 mesiacov, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Liečba hubových infekcií kože a nechtov	V závislosti od miesta infekcie 50 mg raz denne, 150 mg raz týždenne, 300 mg až 400 mg raz týždenne počas 1 až 4 týždňov (pri "atletickej nohe" to môže byť až do 6 týždňov, pri liečbe infekcie nechtov až kým nebude poškodený necht nahradený novým).
Zabránenie výskytu infekcie vyvolanej <i>Candidou</i> (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	200 mg až 400 mg raz denne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Dodržiavajte dávku, ktorú Vám predpísal Váš lekár (buď dávkovanie pre dospelých alebo pre deti).

Deti vo veku do 11 rokov

Maximálna dávka pre deti je 400 mg denne.

Dávka bude závisieť od hmotnosti dieťaťa v kilogramoch.

Ochorenie	Denná dávka
Kandidóza slizníc a infekcie hrdla vyvolané <i>Candidou</i> – dávka a trvanie liečby závisí od závažnosti infekcie a miesta výskytu infekcie	3 mg/kg telesnej hmotnosti (prvý deň sa môže podať dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti)
Kryptokoková meningitída alebo vnútorné hubové infekcie vyvolané <i>Candidou</i>	6 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti
Zabránenie výskytu infekcií vyvolaných <i>Candidou</i> u detí (ak je imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	3 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti

Použitie u detí vo veku od 0 do 4 týždňov

Použitie u detí vo veku od 3 do 4 týždňov:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 2 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 48 hodín.

Použitie u detí mladších ako 2 týždne:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 3 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 72 hodín.

Lekári môžu niekedy predpísať odlišné dávky od uvedenej dávky. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Starší pacienti

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých, pokiaľ nemáte problémy s obličkami.

Pacienti s obličkovými problémami

Váš lekár Vám môže zmeniť dávku v závislosti od funkcie Vašich obličiek.

Návod na na prípravu suspenzie:

Odporúča sa, aby Váš lekárnik zarobil Diflucan prášok na perorálnu suspenziu (pripravil z neho suspenziu) skôr, ako Vám ho dá. Návod je uvedený v tejto písomnej informácie pre používateľov v časti určenej pre zdravotníckych pracovníkov.

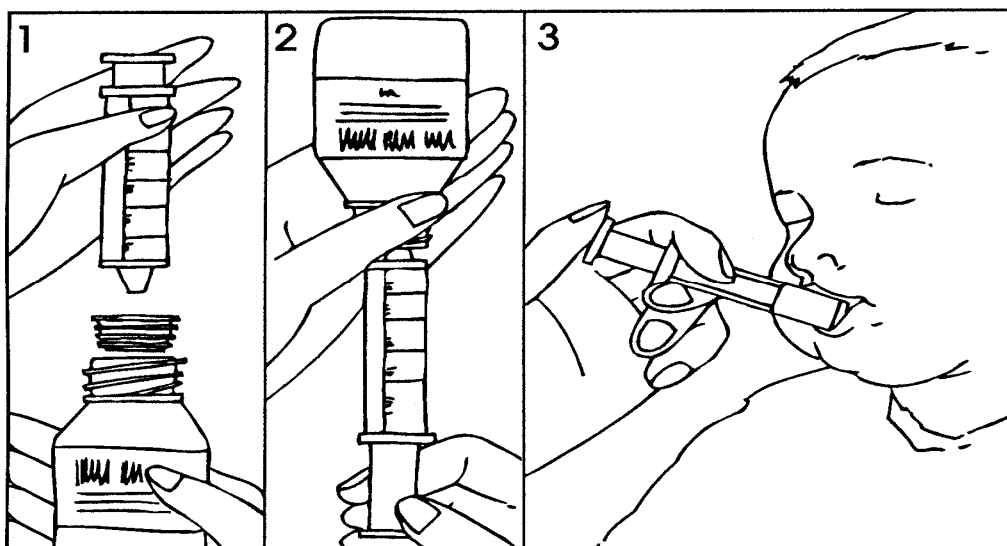
Návod na použitie:

Uzatvorenú fľašku so suspenziou pred každým použitím pretrepte.

Návod na použitie injekčnej striekačky u detí: (platí iba v prípade, ak je uvedená na trh vo Vašej krajine)

Pripravenú suspenziu dobre pretrepte.

1. Otvorte fľašku (bezpečnostný uzáver);
2. Vložte nadstavec pripevnený na injekčnú striekačku do hrdla fľašky (obrázok 1);
3. Obráťte fľašku so striekačkou hore dnom a natiahnite množstvo suspenzie, ktoré Vám predpísal lekár (obrázok 2). Dieliky na striekačke sú vyjadrené v ml.
Maximálna denná dávka pre deti je 400 mg (pozri časť "3. Ako užívať Diflucan").
4. Injekčnú striekačku oddelíte od fľašky;
5. Mladším deťom sa liek môže podať zo striekačky priamo do úst. Dieťa má počas podávania ostať vzpriamené. Nasmerujte striekačku na vnútornú stranu líca; suspenziu pomaly vytlačte do úst dieťaťa (obrázok 3). U starších detí sa suspenzia môže dať na lyžičku a dieťa ju môže vypiť.
6. Injekčnú striekačku po použití opláchnite.
7. Fľašku uzavrite bezpečnostným uzáverom; nadstavec ostane na hrdle fľašky.



Ak užijete viac Diflucanu, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva Diflucanu naraz môže spôsobiť, že sa nebudete cítiť dobre. Navštívte ihneď svojho lekára alebo najbližšie nemocničné pohotovostné oddelenie. Príznaky možného predávkovania môžu zahŕňať: pocity, videnie, cítenie vecí a myslenie na veci, ktoré nie sú skutočné (halucinačné a paranoidné správanie). Dostačujúca môže byť symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka).

Ak zabudnete užiť Diflucan

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak sa už blíži čas na ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diflucan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U niekoľkých ľudí sa objavili **alergické reakcie**, hoci závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ak sa u Vás prejaví niektorý z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

- náhle piskoty, ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudníku
- opuch očných viečok, tváre alebo pier
- svrbenie celého tela, začervenanie kože alebo svrbivé červené flaky
- kožná vyrážka
- závažné kožné reakcie, ako je vyrážka, ktorá spôsobuje tvorbu pľuzgierov (toto môže postihnúť ústa a jazyk)

Diflucan môže ovplyvniť Vašu pečeň. Príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:

- únavu
- stratu chuti do jedla
- vracanie
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

Ak sa ktorýkoľvek z nich prejaví, prestaňte užívať Diflucan a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Naviac, ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov zo 100, sú uvedené nižšie:

- bolesť hlavy
- žalúdočné ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie
- zvýšenie hodnoty pečeňových testov
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000, sú uvedené nižšie:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a zapríčiniť slabosť alebo dýchavicu
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, pocit ospalosti
- kŕče (epileptické záchvaty), závraty, pocity točenia, brnenia, pichania alebo zníženej citlivosti, zmeny vo vnímaní chuti
- zápcha, tráviace ťažkosti, zvýšená plynatosť (vetry), sucho v ústach
- bolesť svalov
- poškodenie pečene a zožltnutie kože a očí (žltáčka)
- pupene, tvorba pľuzgierov (žihľavka), svrbenie, zvýšené potenie
- únava, celkový pocit nevoľnosti, horúčka

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000, sú uvedené nižšie:

- nižší počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami a krviniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, ako je norma
- červené alebo purpurové sfarbenie kože, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, iné zmeny krviniek
- nízka hladina draslíka v krvi
- chemické zmeny krvi (vysoké hladiny cholesterolu, tukov v krvi)
- tras
- odchýlky na elektrokardiograme (EKG), zmeny tepovej frekvencie alebo srdcového rytmu
- zlyhanie pečene
- alergické reakcie (niekedy závažné) vrátane rozšírených pľuzgierovitých vyrážok a odlupovania kože, závažných kožných reakcií, opuchu pier alebo tváre
- vypadávanie vlasov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIFLUCAN

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diflucan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- **Prášok na perorálnu suspenziu (60 ml fľaška):**
- **Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Uchovávajte pri teplote do 25 °C.**
- **Prášok na perorálnu suspenziu (175 ml fľaška):**
- **Prášok uchovávajte pri teplote do 25 °C. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**
- Po zarobení suspenziu uchovávajte pri teplote do 30 °C, neuchovávajte v mrazničke.
- Čas použiteľnosti zarobenej suspenzie je 28 dní.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diflucan obsahuje

- Liečivo je flukonazol.
- Ďalšie zložky sú: sacharóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, oxid titaničitý (E171), xantánová guma, natriumcitrát, bezvodá kyselina citrónová, natriumbenzoát a prírodná pomarančová aróma (obsahujúca pomaračový olej a maltodextrín).

Ako vyzerá Diflucan 10 mg/ml a 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu a obsah balenia

Pre 60 ml fľašku:

- Diflucan 10 mg/ml a 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu je suchý biely až takmer biely prášok. Po pridaní vody k prášku (podľa návodu v písomnej informácii pre používateľov určeného pre zdravotníckych pracovníkov) sa vytvorí suspenzia s pomarančovou arómou obsahujúca množstvo zodpovedajúce 10 mg alebo 40 mg flukonazolu v 1 ml suspenzie.
- Zmiešaním prášku a vody vznikne v každej fľaške suspenzia o objeme 35 ml.
- Na odmeranie správnej dávky sa môže taktiež dodávať 5 ml odmerná lyžička a/alebo 5 ml kalibrovaná injekčná striekačka (injekčná striekačka s odmernými dielikmi) spolu s tlakovým nadstavcom na fľašku.

Pre 175 ml fľašku:

- Diflucan 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu je suchý biely až takmer biely prášok. Po pridaní vody k prášku (podľa návodu v písomnej informácii pre používateľov určeného pre zdravotníckych pracovníkov) sa vytvorí suspenzia s pomarančovou arómou obsahujúca množstvo zodpovedajúce 10 mg flukonazolu v 1 ml suspenzie.
- Zmes prášku a vody v každej fľaške predstavuje objem 100 ml suspenzie.
- Na odmeranie správnej dávky sa dodáva tiež odmerná nádobka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}: [Má byť vyplnené národne]

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Návod na prípravu suspenzie:

Rekonštituovaná suspenzia vytvorí po rekonštitúcii bielu až takmer bielu suspenziu s pomarančovou arómou.

Pre 60 ml fľašku:

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.

2. Pridajte malé množstvo nesýtenej vody a poriadne pretrepte. Vodu pridajte až po úroveň vyznačenú na fľaške (tá zodpovedá pridaniu 24 ml vody)
3. Dobre pretrepte asi jednu až dve minúty, aby ste získali homogénnu suspenziu.
4. Napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie na štítok na fľaške (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní). Nepoužitá suspenzia sa po tomto dátume nesmie použiť a má sa vrátiť Vášmu lekárnikovi.

Pre 175 ml fľašku:

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Odmerajte 66 ml nesýtenej vody a pridajte ju do fľašky.
3. Dobre pretrepte asi jednu až dve minúty, aby ste získali homogénnu suspenziu.
4. Napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie na štítok na fľaške (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní). Nepoužitá suspenzia sa po tomto dátume nesmie použiť a má sa vrátiť Vášmu lekárnikovi.

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 2 mg/ml infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
flukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diflucan a na čo sa používa
2. Skôr ako Vám bude podaný Diflucan
3. Ako sa podáva Diflucan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diflucan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIFLUCAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Diflucan je jedným zo skupiny liekov nazývaných “antimykotiká” (lieky na liečbu infekcií spôsobených mikroorganizmami – mykóz). Liečivo je flukonazol.

Diflucan sa používa u dospelých na liečbu infekcií vyvolaných hubami a môže byť tiež použitý na zabránenie výskytu kandidovej (kvasinkovej) infekcie u Vás. Najčastejšou príčinou hubových infekcií je kvasinka nazývaná *Candida* (jednobunkový hubový mikroorganizmus).

Dospelí

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu
- kokcidioidomykóza – ochorenie bronchopulmonálneho systému (priedušiek a pľúc)
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla a zápalý sprevádzajúce umelé zubné náhrady

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy
- zabránenie návratu kandidózy slizníc
- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)

Deti a dospievajúci (vo veku od 0 do 17 rokov)

Tento liek Vám môže predpísať Váš lekár na liečbu nasledujúcich druhov hubových infekcií:

- kandidóza (kvasinková infekcia) slizníc – infekcie postihujúce výstelku úst, hrdla
- infekcie vyvolané *Candidou* a zistené v krvnom obeh, telových orgánoch (napr. srdci, pľúcach) alebo močovom systéme
- kryptokoková meningitída – hubová infekcia v mozgu.

Diflucan Vám môže byť tiež predpísaný na:

- zabránenie výskytu infekcie vyvolanej *Candidou* (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)
- zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy

2. SKÔR AKO VÁM BUDE PODANÝ DIFLUCAN

Nesmiete byť liečený Diflucanom, keď

- ste alergický (precitlivený) na flukonazol, iné lieky, ktoré užívate na liečbu hubových infekcií alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diflucanu. Príznaky môžu zahŕňať svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním.
- užívate astemizol, terfenadín (antihistaminiká na alergie)
- užívate cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti)
- užívate pimozyd (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- užívate chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- užívate erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií)

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Diflucanu

Povedzte svojmu lekárovi, keď

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- trpíte na srdcové ochorenie vrátane nepravidelného srdcového rytmu
- máte abnormálne hladiny draslíka, vápnika alebo horčíka vo Vašej krvi
- sa u Vás vyvinuli závažné kožné reakcie (svrbenie, začervenanie kože alebo ťažkosti s dýchaním)

Užívanie iných liekov

Ak užívate astemizol, terfenadín (antihistaminikum na liečbu alergií) alebo cisaprid (používa sa na žalúdočné nevoľnosti) alebo pimozyd (používa sa na liečbu duševných chorôb), alebo chinidín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) alebo erytromycín (antibiotikum na liečbu infekcií), **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi, keďže tieto lieky sa nemôžu užívať s Diflucanom (pozri časť: "Neužívajte Diflucan, keď").

Existujú lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s Diflucanom. Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, uistite sa, že Váš lekár o tom vie:

- rifampicín alebo rifabutín (antibiotiká na liečbu infekcií)
- alfentanil, fentanyl (používajú sa ako anestetiká (látky spôsobujúce čiastočné (miestne) alebo úplné znecitlivenie organizmu))
- amitriptylín, nortriptylín (používajú sa ako antidepresíva)
- amfotericín B, vorikonazol (antimykotiká (lieky na hubové infekcie))
- lieky na riedenie krvi, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín (warfarín alebo podobné lieky)
- benzodiazepíny (midazolam, triazolam alebo podobné lieky) používané pri problémoch so spánkom alebo na úzkosť
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu kŕčov (epileptických záchvatov))
- nifedipín, isradipín, amlodipín, felodipín a losartan (na hypertenziu – vysoký krvný tlak)
- cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus (na zabránenie neprijatia transplantátu)
- cyklofosamid, vinca alkaloidy (vinkristín, vinblastín alebo podobné lieky) používané na liečbu rakoviny
- halofantrín (používan sa na liečbu malárie)
- statíny (atorvastatín, simvastatín a fluvastatín alebo podobné lieky) používané na zníženie hladín cholesterolu
- metadón (používa sa na bolesť)
- celecoxib, flurbiprofén, naproxén, ibuprofén, lornoxikam, meloxicam, diklofenak (nesteroidné protizápalové lieky (nesteroidové antiflogistiká, NSAID))
- perorálne kontraceptíva (antikoncepčné tabletky)

- prednizón (steroid)
- zidovudín, tiež známy ako AZT; sachinavir (používa sa u pacientov infikovaných vírusom HIV)
- lieky na cukrovku, ako je chlórpropamid, glibenklamid, glipizid alebo tolbutamid
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- vitamín A (výživový doplnok)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo dojčíte a Váš lekár rozhodne, či Vám dá Diflucan.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, sa má vziať do úvahy občasný výskyt závratov alebo kŕčov (epileptických záchvatov).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diflucanu

Diflucan obsahuje 0,154 mmol sodíka v 1 ml infúzneho roztoku. Toto majú vziať do úvahy pacienti na kontrolovanej diéte.

3. AKO UŽÍVAŤ DIFLUCAN

Tento liek Vám podá Váš lekár alebo zdravotná sestra do Vašej žily formou pomalej injekcie (infúzie). Diflucan sa dodáva ako roztok. Ďalej sa už neriedi. Viac informácií pre zdravotníckych pracovníkov sa nachádza v časti na konci písomnej informácie pre používateľov.

Zvyčajné dávky tohto lieku pre jednotlivé infekcie sú uvedené nižšie. Ak si nie ste istý, prečo Vám podávajú Diflucan, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Dospelí

Ochorenie	Dávka
Liečba kryptokokovej meningitídy	400 mg prvý deň, potom 200 mg až 400 mg raz denne počas 6 až 8 týždňov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Zabránenie návratu kryptokokovej meningitídy	200 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kokcidioidomykózy	200 mg až 400 mg raz denne od 11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšie, ak je to potrebné. Niekedy sa dávky môžu zvýšiť až na 800 mg.
Liečba vnútorných hubových infekcií spôsobených <i>Candidou</i>	800 mg prvý deň, potom 400 mg raz denne, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba infekcií slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla a zápalov sprevádzajúcich umelé zubné náhrady	200 mg až 400 mg prvý deň, potom 100 mg až 200 mg, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.
Liečba kandidóz slizníc – dávka závisí od toho, kde sa infekcia nachádza	50 mg až 400 mg raz denne počas 7 až 30 dní, pokiaľ Vám lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.

Zabránenie infekciám slizníc postihujúcich výstelku úst, hrdla	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3-krát týždenne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.
Zabránenie výskytu infekcie vyvolanej <i>Candidou</i> (ak je Váš imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	200 mg až 400 mg raz denne, pokiaľ máte riziko vzniku infekcie.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Dodržiavajte dávku, ktorú Vám predpísal Váš lekár (buď dávkovanie pre dospelých alebo pre deti).

Deti vo veku do 11 rokov

Maximálna dávka pre deti je 400 mg denne.

Dávka bude závisieť od hmotnosti dieťaťa v kilogramoch.

Ochorenie	Denná dávka
Kandidóza slizníc a infekcie hrdla vyvolané <i>Candidou</i> – dávka a trvanie liečby závisí od závažnosti infekcie a miesta výskytu infekcie	3 mg/kg telesnej hmotnosti (prvý deň sa môže podať dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti)
Kryptokoková meningitída alebo vnútorné hubové infekcie vyvolané <i>Candidou</i>	6 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti
Zabránenie výskytu infekcií vyvolaných <i>Candidou</i> u detí (ak je imunitný systém oslabený a nefunguje správne)	3 mg až 12 mg/kg telesnej hmotnosti

Použitie u detí vo veku od 0 do 4 týždňov

Použitie u detí vo veku od 3 do 4 týždňov:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 2 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 48 hodín.

Použitie u detí mladších ako 2 týždne:

Rovnaká dávka, ako je uvedená vyššie, podáva sa však raz za 3 dni. Maximálna dávka je 12 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každých 72 hodín.

Lekári môžu niekedy predpísať odlišné dávky od uvedenej dávky. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Starší pacienti

Má sa podať zvyčajná dávka ako u dospelých, pokiaľ nemáte problémy s obličkami.

Pacienti s obličkovými problémami

Váš lekár Vám môže zmeniť dávku v závislosti od funkcie Vašich obličiek.

Ak dostanete viac Diflucanu, ako máte

Ak sa obávate, že Vám mohli podať príliš veľa Diflucanu, povedzte to okamžite svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Príznaky možného predávkovania môžu zahŕňať: pocit, videnie, cítenie vecí a myslenie na veci, ktoré nie sú skutočné (halucinačné a paranoidné správanie).

Ak Vám zabudli podať Diflucan

Keďže tento liek Vám budú podávať pod starostlivým lekárske dohľadom, je nepravdepodobné, že dôjde k vynechaniu dávky. Ak si však myslíte, že sa na dávku zabudlo, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diflucan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niekoľkých ľudí sa objavili **alergické reakcie**, hoci závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ak sa u Vás prejaví niektorý z nasledujúcich príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

- náhle piskoty, ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudníku
- opuch očných viečok, tváre alebo pier
- svrbenie celého tela, začervenanie kože alebo svrbivé červené flaky
- kožná vyrážka
- závažné kožné reakcie, ako je vyrážka, ktorá spôsobuje tvorbu pľuzgierov (toto môže postihnúť ústa a jazyk)

Diflucan môže ovplyvniť Vašu pečeň. Príznaky problémov s pečeňou zahŕňajú:

- únavu
- stratu chuti do jedla
- vracanie
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

Ak sa ktorýkoľvek z nich prejaví, prestaňte užívať Diflucan a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Naviac, ak začnete pociťovať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov zo 100, sú uvedené nižšie:

- bolesť hlavy
- žalúdočné ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie
- zvýšenie hodnoty pečeňových testov
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000, sú uvedené nižšie:

- pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie kože a zapríčiniť slabosť alebo dýchavicu
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, pocit ospalosti
- kŕče (epileptické záchvaty), závraty, pocity točenia, brnenia, pichania alebo zníženej citlivosti, zmeny vo vnímaní chuti
- zápcha, tráviace ťažkosti, zvýšená plynatosť (vetry), sucho v ústach
- bolesť svalov
- poškodenie pečene a zožltnutie kože a očí (žltáčka)
- pupene, tvorba pľuzgierov (žihľavka), svrbenie, zvýšené potenie
- únava, celkový pocit nevoľnosti, horúčka

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000, sú uvedené nižšie:

- nižší počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciami a krviniek, ktoré pomáhajú zastaviť krvácanie, ako je norma
- červené alebo purpurové sfarbenie kože, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, iné zmeny krviniek
- nízka hladina draslíka v krvi
- chemické zmeny krvi (vysoké hladiny cholesterolu, tukov v krvi)
- tras
- odchýlky na elektrokardiograme (EKG), zmeny tepovej frekvencie alebo srdcového rytmu
- zlyhanie pečene

- alergické reakcie (niekedy závažné) vrátane rozšírených pľuzgierovitých vyrážok a odlupovania kože, závažných kožných reakcií, opuchu pier alebo tváre
- vypadávanie vlasov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek z vedľajších účinkov ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIFLUCAN

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Sklenené injekčné liekovky: Neuchovávajte v mrazničke.
- **Plastové PVC vaky:** Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke. Tento liek je na jednorazové použitie. Po otvorení sa všetok nepoužitý infúzny roztok musí zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diflucan infúzny roztok obsahuje

- Liečivo je flukonazol.
- Každý ml obsahuje 2 mg flukonazolu.
- Ďalšie zložky sú: chlorid sodný, voda na injekciu a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Diflucan infúzny roztok a obsah balenia

- Diflucan je priehľadný, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.
- Dodáva sa buď v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich celkovo 50 mg, 100 mg, 200 mg alebo 400 mg flukonazolu alebo v 1, 5, 10 a 20 plastových PVC vakoch obsahujúcich celkovo 200 mg alebo 400 mg flukonazolu. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}: [Má byť vyplnené národne]

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Intravenózne infúzie sa má podávať rýchlosťou neprevyšujúcou 10 ml/minúta. Diflucan je pripravený v 9 mg/ml (0,9 %) infúznom roztoku chloridu sodného, pričom každých 200 mg (v 100 ml fľaške) obsahuje 15 mmol každého Na⁺ a Cl⁻. Keďže Diflucan je dostupný ako zriedený roztok chloridu

sodného, má sa u pacientov vyžadujúcich obmedzený príjem sodíka alebo tekutín zvážiť rýchlosť podávania tekutín.

Intravenózný infúzný roztok flukonazolu je kompatibilný s nasledujúcimi podávanými roztokmi:

- i) dextróza 5 % a 20 %
- j) Ringerov roztok
- k) Hartmannov roztok
- l) chlorid draselný v dextróze
- m) uhličitan sodný 4,2 % a 5 %
- n) Aminosyn 3,5 %
- o) chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)
- p) Dialaflex (roztok na intraperitoneálnu dialýzu 6,36 %)

Infúzný roztok flukonazolu sa môže podávať existujúcou infúznou súpravou s jedným z vyššie uvedených roztokov. Hoci neboli zaznamenané žiadne špecifické inkompatibility, miešanie s akýmikoľvek inými liekmi pred podaním infúzie sa neodporúča.

Infúzný roztok je určený len na jednorazové použitie.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedené roztoky musia použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, je čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Riedenie sa má robiť za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním skontrolovať vizuálne kvôli výskytu častíc a zmene sfarbenia. Roztok sa môže použiť len vtedy, ak je číry a bez častíc.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.