

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Spodnja različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, besedila ovojnine in navodila za uporabo je veljavna v času sklepa komisije.

Pristojni organi zadevnih držav članic bodo po sklepu komisije posodobili informacije o zdravilu v sodelovanju z referenčno državo članico v skladu z zahtevami, zato spodnje informacije o zdravilu morda ne bodo ustrezale veljavnim besedilom.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 150 mg trde kapsule

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.

Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje tudi 149,12 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

150 mg trda želatinska kapsula ima turkiznomodro telo in turkiznomodro kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-150". Velikost kapsule je št. 1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflucan je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah odraslih (glejte poglavje 5.1):

- Akutna vaginalna kandidoza, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- *Kandidozni balanitis*, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Enkratno 150 mg odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Če ni znakov okvare ledvic, se je treba držati priporočil za običajno odmerjanje.

Okvara ledvic

Flukonazol se izloča pretežno v urin kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri indikaciji genitalna kandidoza pri pediatrični populaciji nista bili potrjeni. Trenutno razpoložljivi podatki za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje pri mladostnikih (v starosti od 12 do 17 let) nujno, mora biti odmerjanje enako kot pri odraslih.

Način uporabe

Kapsule Diflucan je treba pogoltniti cele, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflucan v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sečila

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

V povezavi z zdravilom Diflucan so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile ekfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenemu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multififormni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

Trde kapsule Diflucan vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. Pri nadzorovani raziskavi so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotsičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotsičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoencima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) se je pri zdravih prostovoljcih AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno,

verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol je v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opazili okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina in njegova koncentracija v serumu se je povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosfamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanil: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili 1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je $C_{\max}$ flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) $C_{\max}$ farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in $C_{\min}$ za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so primeri uvečitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in $C_{\max}$ za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečnin.

Teofilin: V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinska oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane očistka peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmerek zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Diflucan na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflucan in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje ($> 1/10$), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Diflucan, z naslednjo pogostnostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	Tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje

			4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprtje, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušanji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih, razen pri indikaciji genitalna kandidoza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan, s sočasnimi halucinacijami in paranooidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, derivati triazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrst *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikozam, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost *in vivo* in klinično.

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnilo biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogostejše povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije ($S \leq / R >$)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A $S \leq / R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku.

Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajoče koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralen odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3$ mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0–24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljanjih, ki so znatno presežala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivali dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazili pomnožitev anatomske različice pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat

Sestava ovojnice kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
patentno modro barvilo V (E131)

Črnilo za oznako:

šelak (glazura), črni železov oksid, N-butil alkohol, brezvodni alkohol, prečiščena voda, propilen glikol, industrijsko metiliran alkohol, izopropil alkohol, močna raztopina amonijaka, kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

150 mg kapsule: prozorni pretisni omoti iz PVC ali beli neprozorni pretisni omoti iz PVC/PDVC s podlogo iz aluminijske folije.

Vsako pakiranje vsebuje eno kapsulo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 50 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 100 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 150 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 200 mg trde kapsule

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg flukonazola.
Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje tudi 49,70 mg laktoze monohidrata.

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg flukonazola.
Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje tudi 99,42 mg laktoze monohidrata.

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.
Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje tudi 149,12 mg laktoze monohidrata.

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg flukonazola.
Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje tudi 198,82 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

50 mg trda želatinska kapsula ima belo telo in turkiznomodro kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-50". Velikost kapsule je št. 4.

100 mg trda želatinska kapsula ima belo telo in modro kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-100". Velikost kapsule je št. 2.

150 mg trda želatinska kapsula ima turkiznomodro telo in turkiznomodro kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-150". Velikost kapsule je št. 1.

200 mg trda želatinska kapsula ima belo telo in vijoličasto kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-200". Velikost kapsule je št. 0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflucan je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflucan je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- Kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).
- Kokcidiodomikoze (glejte poglavje 4.4).
- Invazivne kandidoze.

- Kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurije in kronične kandidoze sluznic in kože.
- Kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze) kadar sta ustna higiena ali lokalno zdravljenje nezadostna.
- Vaginalne kandidoze, akutne bolezni ali njene ponovitve; kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- Kandidoznega balanitisa, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- Dermatomikoz vključno s *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* in okužb kože s *kandido*, kadar je indicirano sistemsko zdravljenje.
- *Tinea unguinum (onychomycosis)* kadar druga zdravila niso primerna.

Diflucan je pri odraslih indiciran za profilakso:

- Ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev visoko.
- Ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja visoko tveganje, da bo prišlo do ponovitve.
- Za zmanjšanje pogostnosti pojavljanja ponavljajočih se vaginalnih kandidoz (4 ali več epizod na leto).
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih s podaljšano nevtropenijo (kot so bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, ki prejemajo kemoterapijo ali bolniki, ki prejemajo presadek hematopoetskih zarodnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Diflucan je indicirano pri normalno donošenih novorojenčkih, dojenčkih, majhnih otrocih, otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 17 let:

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustne votline in žrela, požiralnika), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe. Zdravljenje okužb, pri katerih je potrebno večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Če zdravljenje ne traja dovolj dolgo, se aktivna okužba lahko ponovi.

Odrasli

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	Polnilni odmerek: 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 200 mg do 400 mg na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem ponovitve.	200 mg na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
Kokcidioidomikoz a		200 mg do 400 mg	11 mesecev do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. 800 mg na dan lahko pride v poštev pri nekaterih okužbah in še zlasti pri obolenjih žganskih ovojnic.
Invazivna kandidoza		Polnilni odmerek: 800 mg prvi dan Poznejši odmerki: 400 mg na dan	Na splošno priporočeni čas trajanja zdravljenja pri kandidemiji znaša 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji.
Zdravljenje kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	7 do 21 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela). Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dalj časa.
	- Kandidoza požiralnika	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	14 do 30 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika). Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dalj časa.
	- Kandidurijs	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od prisotne stopnje oslabelosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanje zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema

	- Kandidoza požiralnika	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanje zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
Genitalna kandidoza	Akutna vaginalna kandidoza Kandidozni balanitis	150 mg	Enkraten odmerek
	- Zdravljenje in preprečevanje ponovitev vaginalne kandidoze (4 ali več epizod na leto)	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7. dan), čemur sledi vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Dermatomikoza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - okužbe s <i>kandido</i>	150 mg enkrat na teden ali 50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne, pri <i>tinea pedis</i> bi lahko bilo potrebnih do 6 tednov zdravljenja
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg do 400 mg enkrat na teden	1 do 3 tedne
		50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne
	- <i>tinea unguium</i> (onihomikoza)	150 mg enkrat na teden	Zdravljenje je treba nadaljevati dokler namesto okuženega nohta ne zraste drug noht (vraste se neokužen noht). Za to, da nohti na prstih rok in nog ponovno zrastejo, je običajno potrebno 3 do 6 mesecev, oziroma 6 do 12 mesecev. Vendar pa je hitrost rasti lahko pri posameznikih zelo različna in odvisna tudi od starosti. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb včasih nohti ostanejo izmaličeni.
Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg	Zdravljenje je treba začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in ga je treba nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte »Okvara ledvic«)

Okvara ledvic

Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo okvaro ledvic in dobivajo multiple odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, izhajajoč iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100 %
≤50 (brez dialize)	50 %
Redna dializa	100 % po vsaki dializi

Bolniki, pri katerih se redno izvaja dializa, morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, morajo bolniki dobivati zmanjšan odmerek, glede na njihov očistek kreatinina.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan.

Kot pri podobnih okužbah pri odraslih, trajanje zdravljenja temelji na kliničnem in mikološkem odzivu. Zdravilo Diflucan se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvaro ledvic glejte odmerjanje pri "Okvara ledvic". Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvično insuficienco niso raziskovali (za »normalno donošene otroke«, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte nadaljevanje).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (v starosti od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev	Odmerek: 6 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

Mladostniki (v starosti od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral glede na telesno maso in pubertetni razvoj oceniti, kateri način odmerjanja (za odrasle ali otroke), je najprimernejši. Klinični podatki nakazujejo, da je očistek flukonazola pri otrocih večji od očistka, ugotovljenega pri odraslih. Odmerek 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustreza odmerkom 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseganje primerljive sistemske izpostavljenosti.

Varnost in učinkovitost za indikacijo genitalna kandidoza pri pediatrični populaciji ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če

je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (v starosti od 12 do 17 let) nujno, mora biti odmerjanje enako kot pri odraslih.

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takega načina odmerjanja pri novorojenih otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Normalno donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 72 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 72 ur
Normalno donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 48 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 48 ur

Način uporabe

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni potrebno spreminjati.

Kapsule Diflucan je treba pogoltniti cele, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflucan v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimoziida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

Flukonazol so raziskovali pri zdravljenju *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od grizeofulvina, celotna ocena uspešnosti pa je znašala manj kot 20 %. Zato se zdravila Diflucan ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoza pljuč in kriptokokoza kože) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje ostalih oblik globoke endemične mikoze, kot so *Parakokcidiodomikoza*, *Limfokutana sporotrihoza* in *Histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter.

V povezavi z zdravilom Diflucan so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile eksfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multififormni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

Trde kapsule Diflucan vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. V nadzorovani študiji so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o povečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoencima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritve 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkodelujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno je povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opažali okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina, opazili pa so, da se njegova koncentracija v serumu povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanil: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili 1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je C_{max} flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) C_{max} farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so o primeri uveitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečnin.

Teofilin: V s placebom nadzorovni študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinska oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane očistka peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmerke zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Diflucan na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflucan in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (> 1/10), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Diflucan, z naslednjo pogostnostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	Tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprte, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in		Utrujenost, splošno	

spremembe na mestu aplikacije		slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	
--------------------------------------	--	--	--

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušanji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih, razen pri indikaciji genitalna kandidoza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan, s sočasnimi halucinacijami in paranoidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, derivati triazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrst *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikozam, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi

neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost in vivo in klinično.

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnilo biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogostejše povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S≤/R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku.

Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajoče koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno

490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralno odmerko flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3$ mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0-24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljanjih, ki so znatno presegala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivali dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazili pomnožitev anatomske različice pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat

Sestava ovojnice kapsule:

50 mg kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

patentno modro barvilo V (E131)

100 mg kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

eritrozín (E127)

patentno modro barvilo V (E131)

150 mg kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

patentno modro barvilo V (E131)

200 mg kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

eritrozín (E127)

indigo karmin (E132)

Črnilo za oznako:

šelak (glazura), črni železov oksid, N-butil alkohol, brezvodni alkohol, prečiščena voda, propilen glikol, industrijsko metiliran alkohol, izopropil alkohol, močna raztopina amonijaka, kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 mg in 150 mg kapsule: prozorni pretisni omoti iz PVC ali beli neprozorni pretisni omoti iz PVC/PDVC s podlogo iz aluminijske folije.

100 mg in 200 mg kapsule: prozorni pretisni omoti iz PVC ali beli neprozorni pretisni omoti iz PVC s podlogo iz aluminijske folije.

Vsako pakiranje vsebuje 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ali 500 trdih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/ml peroralna raztopina
[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg flukonazola

Pomožne snovi: 1 ml vsebuje tudi 0,1334 g saharoze in 0,9635 g glicerola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z viskoznostjo večjo kot jo ima voda.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflucan je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflucan je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- Kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).
- Kokcidiodomikoze (glejte poglavje 4.4).
- Invazivne kandidoze.
- Kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurijske in kronične kandidoze sluznic in kože.
- Kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze) kadar sta ustna higiena ali lokalno zdravljenje nezadostna.
- Vaginalne kandidoze, akutne bolezni ali njene ponovitve; kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- *Kandidoznega balanitisa*, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- Dermatomikoz vključno s *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* in okužb kože s *kandido*, kadar je indicirano sistemsko zdravljenje.
- *Tinea unguinum (onychomycosis)* kadar druga zdravila ne veljajo za primerna.

Diflucan je pri odraslih indiciran za profilakso:

- Ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev veliko.
- Ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje, da bo prišlo do ponovitve.
- Za zmanjšanje pogostnosti pojavljanja ponavljajočih se vaginalnih kandidoz (4 ali več epizod na leto).
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot so bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, ki prejemajo kemoterapijo ali bolniki, ki prejemajo presadek hematopoetskih zarodnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Diflucan je indicirano pri normalno donošenih novorojenčkih, dojenčkih, majhnih otrocih, otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 17 let:

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustna votlina in žrelo, požiralnik), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe. Zdravljenje okužb, pri katerih je potrebno večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Če zdravljenje ne traja dovolj dolgo, se aktivna okužba lahko ponovi.

Odrasli

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	Polnilni odmerek: 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 200 mg do 400 mg na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem ponovitve.	200 mg na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
Kokcidioidomikoz a		200 mg do 400 mg	11 mesecev do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. 800 mg na dan lahko pride v poštev pri nekaterih okužbah in še zlasti pri obolenjih možganskih ovojnic.
Invazivna kandidoza		Polnilni odmerek: 800 mg prvi dan Poznejši odmerki: 400 mg na dan	Na splošno priporočeni čas trajanja zdravljenja pri kandidemiji znaša 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji.

Zdravljenje kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	7 do 21 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela). Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidoza požiralnika	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	14 do 30 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika). Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidurijs	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od prisotne stopnje oslabelosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih je nevarnost ponovitve velika	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
	- Kandidoza požiralnika	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
Genitalna kandidoza	Akutna vaginalna kandidoza Kandidozni balanitis	150 mg	Enkratni odmerek
	- Zdravljenje in preprečevanje ponovitev vaginalne kandidoze (4 ali več epizod na leto)	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7. dan), čemur sledi vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Dermatomikoza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - okužbe s <i>kandido</i>	150 mg enkrat na teden ali 50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne, pri <i>tinea pedis</i> bi lahko bilo potrebnih do 6 tednov zdravljenja
	- <i>tinea versicolor</i>	Odmerek: 300 mg enkrat na teden 50 mg enkrat na dan	1 do 3 tedne 2 do 4 tedne

	- <i>tinea unguium</i> (<i>onihomikoza</i>)	150 mg enkrat na teden	Zdravljenje je treba nadaljevati dokler namesto okuženega nohta ne zraste drug noht (vraste se neokužen noht). Za to, da nohti na prstih rok in nog ponovno zrastejo, je običajno potrebno 3 do 6 mesecev, oziroma 6 do 12 mesecev. Vendar pa je hitrost rasti lahko pri posameznikih zelo različna in odvisna tudi od starosti. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb včasih nohti ostanejo izmaličeni.
Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg	Zdravljenje se mora začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in se mora nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte »Okvara ledvic«).

Okvara ledvic

Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo okvaro ledvic in dobivajo multiple odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, izhajajoč iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100 %
≤50 (brez dialize)	50 %
Redna dializa	100 % po vsaki dializi

Bolniki, pri katerih se redno izvaja dializa, morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, morajo bolniki dobivati zmanjšan odmerek, glede na njihov očistek kreatinina.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan.

Kot pri podobnih okužbah pri odraslih, trajanje zdravljenja temelji na kliničnem in mikološkem odzivu. Zdravilo Diflucan se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvaro ledvic glejte odmerjanje pri »Okvara ledvic«. Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvično insuficienco niso raziskovali (za »normalno donošene otroke«, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte v nadaljevanju).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (v starosti od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev	Odmerek: 6 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

Mladostniki (v starosti od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral glede na telesno maso in pubertetni razvoj oceniti, kateri način odmerjanja (za odrasle ali otroke), je najprimernejši. Klinični podatki nakazujejo, da je očistek flukonazola pri otrocih večji od očistka, ugotovljenega pri odraslih. Odmerek 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustreza odmerkom 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseganje primerljivega sistemskega izpostavljanja.

Varnost in učinkovitost za indikacijo genitalna kandidoza pri pediatrični populaciji ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (v starosti od 12 do 17 let) nujno, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takega načina odmerjanja pri novorojenih otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Normalno donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 72 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 72 ur
Normalno donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 48 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 48 ur

Način uporabe

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni potrebno spreminjati.

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflucan v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

Flukonazol so raziskovali pri zdravljenju *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od grizeofulvina, celotna ocena uspešnosti pa je znašala manj kot 20 %. Zato se zdravila Diflucan ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoza pljuč in kriptokokoza kože) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje ostalih oblik globoke endemične mikoze, kot so *Parakokcidoidomikoza*, *Limfokutana sporotrihoza* in *Histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter.

V povezavi z zdravilom Diflucan so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile ekfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multififormni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

Peroralna raztopina Diflucan vsebuje glicerol. Glicerol lahko povzroči glavobol, težave z želodcem in drisko (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Diflucan peroralna raztopina vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali primanjkljajem saharaze-izomaltaze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. Pri nadzorovani raziskavi so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoencima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus*

neoformans in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno je povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opažali okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina in njegova koncentracija v serumu se je povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosfamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanil: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili

1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je C_{max} flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) C_{max} farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so primeri uveitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečin.

Teofilin: V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinška oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC $_{\tau}$ za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane čistke peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmere zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Diflucan na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflucan in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje ($> 1/10$), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Diflucan, z naslednjo pogostnostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	Tremor

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprte, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušnji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih, razen pri indikaciji genitalna kandidoza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan, s sočasnimi halucinacijami in paranoidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, derivati triazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrst *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikoizam, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost *in vivo* in klinično.

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnilo biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na

mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogostejše povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S≤/R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku.

Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajočih koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoenzimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoenzima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralen odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala 76,4 ± 20,3 mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0–24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljanjih, ki so znatno presežala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivali dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazali pomnožitev anatomske različice pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
85 % glicerol
prečiščena voda
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
tekoča aroma češnje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Ko je bilo enkrat odprto, se lahko zdravilo Diflucan uporablja največ 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 180 ml steklenička iz rjavega stekla tipa III z navojnim pokrovčkom iz aluminija.

Priložena je tudi 20 ml merilna skodelica.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Zdravila ne uporabljajte, če zaznate znake kvarjenja kot so npr. neobičajen vonj, sprememba barve zdravila, vidni delci ali kristalizacija.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml za uporabo pripravljene (rekonstituirane) suspenzije vsebuje 10 mg flukonazola.
Pomožna snov: 0,58 g saharoze na ml rekonstituirane suspenzije.

1 ml za uporabo pripravljene (rekonstituirane) suspenzije vsebuje 40 mg flukonazola.
Pomožna snov: 0,55 g saharoze na ml rekonstituirane suspenzije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do belkast prašek za peroralno suspenzijo, s katerim se po rekonstituciji dobi belo do belkasto suspenzijo z okusom po pomarančah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflucan je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflucan je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- Kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).
- Kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4).
- Invazivne kandidoze.
- Kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurijske in kronične kandidoze sluznic in kože.
- Kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze) kadar sta ustna higiena ali lokalno zdravljenje nezadostna.
- Vaginalne kandidoze, akutne bolezni ali njene ponovitve; kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- *Kandidoznega balanitisa*, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.
- Dermatomikoz vključno s *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* in okužb kože s *kandido*, kadar je indicirano sistemsko zdravljenje.
- *Tinea unguium (onychomycosis)* kadar druga zdravila ne veljajo za primerna.

Diflucan je pri odraslih indiciran za profilakso:

- Ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev veliko.
- Ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje, da bo prišlo do ponovitve.
- Za zmanjšanje pogostnosti pojavljanja ponavljajočih se vaginalnih kandidoz (4 ali več epizod na leto).

- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot so bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, ki prejemajo kemoterapijo ali bolniki, ki prejemajo presadek hematopoetskih zarodnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Diflucan je indicirano pri normalno donošenih novorojenčkih, dojenčkih, majhnih otrocih, otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 17 let:

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustna votlina in žrelo, požiralnik), invazivne kandidoze in kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe. Zdravljenje okužb, pri katerih je potrebno večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Če zdravljenje ne traja dovolj dolgo, se aktivna okužba lahko ponovi.

Odrasli

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	Polnilni odmerek: 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 200 mg do 400 mg na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem ponovitve.	200 mg na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
Kokcidioidomikoz a		200 mg do 400 mg	11 mesecev do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. 800 mg na dan lahko pride v poštev pri nekaterih okužbah in še zlasti pri obolenjih možganskih ovojnic
Invazivna kandidoza		Polnilni odmerek: 800 mg prvi dan Poznejši odmerki: 400 mg na dan	Na splošno priporočeni čas trajanja zdravljenja pri kandidemiji znaša 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji.

Zdravljenje kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan <u>Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan</u>	7 do 21 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela).. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidoza požiralnika	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan <u>Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan</u>	14 do 30 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika).. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidurijska	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od prisotne stopnje oslabelosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih je nevarnost ponovitve velika	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
	- Kandidoza požiralnika	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
Genitalna kandidoza	Akutna vaginalna kandidoza Kandidozni balanitis	150 mg	Enkratni odmerek
	- Zdravljenje in preprečevanje ponovitev vaginalne kandidoze (4 ali več epizod na leto)	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7. dan), čemur sledi vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Dermatomikoza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - okužbe s <i>kandido</i>	150 mg enkrat na teden ali 50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne, pri <i>tinea pedis</i> bi lahko bilo potrebnih do 6 tednov zdravljenja
	- <i>tinea versicolor</i>	Odmerek: 300 mg enkrat na teden	1 do 3 tedne.
		50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne

	- <i>tinea unguium</i> (<i>onihomikoza</i>)	150 mg enkrat na teden	Zdravljenje je treba nadaljevati dokler namesto okuženega nohta ne zraste drug noht (vraste se neokužen noht). Za to, da nohti na prstih rok in nog ponovno zrastejo, je običajno potrebno 3 do 6 mesecev, oziroma 6 do 12 mesecev. Vendar pa je hitrost rasti lahko pri posameznikih zelo različna in odvisna tudi od starosti. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb včasih nohti ostanejo izmaličeni.
Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg	Zdravljenje se mora začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in se mora nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte »Okvara ledvic«).

Okvara ledvic

Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo okvaro ledvic in dobivajo multiple odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, izhajajoč iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100 %
≤50 (brez dialize)	50 %
Redna dializa	100 % po vsaki dializi

Bolniki, pri katerih se redno izvaja dializa, morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, morajo bolniki dobivati zmanjšan odmerek, glede na njihov očistek kreatinina.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan.

Kot pri podobnih okužbah pri odraslih, trajanje zdravljenja temelji na kliničnem in mikološkem odzivu. Zdravilo Diflucan se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvaro ledvic glejte odmerjanje pri »Okvara ledvic«. Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvično insuficienco niso raziskovali (za »normalno donošene otroke«, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte v nadaljevanju).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (v starosti od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev	Odmerek: 6 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

Mladostniki (v starosti od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral glede na telesno maso in pubertetni razvoj oceniti, kateri način odmerjanja (za odrasle ali otroke), je najprimernejši. Klinični podatki nakazujejo, da je očistek flukonazola pri otrocih večji od očistka, ugotovljenega pri odraslih. Odmerek 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustreza odmerkom 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseganje primerljivega sistemskega izpostavljanja.

Varnost in učinkovitost za indikacijo genitalna kandidoza pri pediatrični populaciji ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (v starosti od 12 do 17 let) nujno, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takega načina odmerjanja pri novorojenih otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Normalno donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 72 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 72 ur
Normalno donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 48 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 48 ur

Način uporabe

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni potrebno spreminjati.

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo s hrano ali brez nje.

Za navodila glede rekonstitucije praška za peroralno suspenzijo, (glejte poglavje 6.6). Po rekonstituciji nastane za uporabo pripravljena bela do belkasta suspenzija z okusom po pomarančah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflucan v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

Flukonazol so raziskovali pri zdravljenju *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od grizeofulvina, celotna ocena uspešnosti pa je znašala manj kot 20 %. Zato se zdravilo Diflucan ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoza pljuč in kriptokokoza kože) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje ostalih oblik globoke endemične mikoze, kot so *Parakokcidioidomikoza*, *Limfokutana sporotrihoza* in *Histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter.

V povezavi z zdravilom Diflucan so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo

interval QT in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile ekfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multiformni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

Diflucan prašek za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze in primanjkljajem saharaze-izomaltaze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. Pri nadzorovani raziskavi so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoenzima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoenzima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4.

Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno je povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opazili okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina in njegova koncentracija v serumu se je povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosfamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanyl: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rhabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rhabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rhabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili 1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je C_{max} flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) C_{max} farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so o primeri uveitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih

delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečin.

Teofilin: V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinška oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane čistke peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmere zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Diflucan na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflucan in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (> 1/10), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Diflucan, z naslednjo pogostnostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi,	Tremor

		podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprte, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušanji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih, razen pri indikaciji genitalna kandidoza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan, s sočasnimi halucinacijami in paranoidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, derivati triazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrsta *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikozi, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost *in vivo* in klinično.

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnilo biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije

za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogostejše povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S≤/R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku.

Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajoče koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralen odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3$ mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0–24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljanjih, ki so znatno presegala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivali dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazili pomnožitev anatomske različice pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
titanov dioksid (E 171)
ksantanski gumi
natrijev citrat
citronska kislina, brezvodna
natrijev benzoat
naravna aroma pomaranče (vsebuje olje pomaranč in maltodekstrin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti praška za peroralno suspenzijo je 2 leti.

Rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni.

Rekonstituirana suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek za peroralno suspenzijo 10 mg/ml in 40 mg/ml (60 ml plastenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C

Prašek za peroralno suspenzijo 10 mg/ml (175 ml plastenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Plastenko shranjujte dobro zaprto.

Za razmere pri shranjevanju za uporabo pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

60 ml ali 175 ml plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE), opremljena bodisi s plastičnim zamaškom, ki ga otroci ne morejo odpreti, bodisi z aluminijasto zaporko z neprekinjenim navojem, v kateri se nahaja bel do belkast prašek za peroralno suspenzijo, s katerim po rekonstituciji nastane bela do belkasta suspenzija z okusom po pomarančah.

Diflucan 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo:

60 ml plastenka vsebuje 24,4 g praška za peroralno suspenzijo. Po rekonstituciji volumen suspenzije znaša 40 ml, kar zagotavlja 35 ml uporabnega volumna.

175 ml plastenka vsebuje 67,1 g praška za peroralno suspenzijo. Po rekonstituciji volumen suspenzije znaša 110 ml, kar zagotavlja 100 ml uporabnega volumna.

Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo:

60 ml plastenka vsebuje 24,4 g praška za peroralno suspenzijo. Po rekonstituciji volumen suspenzije znaša 40 ml, kar zagotavlja 35 ml uporabnega volumna.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

60 ml plastenki je lahko dodana tudi 5 ml merilna žlička in/ali 5 ml z merilom opremljena brizga z nastavkom za vstavljanje v plastenko.

Pri 175 ml plastenki je dodana merilna skodelica.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo:

Po rekonstituciji nastane za uporabo pripravljena bela do belkasta suspenzija z okusom po pomarančah.

Za 60 ml plastenko:

1. Rahlo potrkajte po plastenki, da se prašek razrahlja.
2. Dodajte majhno količino vode brez mehurčkov in močno stresajte. Dodajte vodo do ravni, ki je označena na plastenki (to ustreza dodatku 24 ml vode)
3. Temeljito stresajte 1 do 2 minuti, da dobite homogeno suspenzijo.
4. Na etiketo plastenke zapišite datum preteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni).

Za 175 ml plastenko: (Smiselno le v primeru, če se nahaja na trgu v vaši državi)

1. Rahlo potrkajte po plastenki, da se prašek razrahlja.
2. Odmerite 66 ml vode brez mehurčkov in vodo dodajte v plastenko.
3. Temeljito stresajte 1 do 2 minuti, da dobite homogeno suspenzijo.
4. Na etiketo plastenke zapišite datum preteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni).

Navodila za uporabo:

Pred vsako uporabo zaprto plastenko z rekonstituirano suspenzijo stresajte.

Navodila za uporabo pediatrične brizge: **(Smiselno le v primeru, če se nahaja na trgu v vaši državi)**

Pripravljeno suspenzijo temeljito stresajte.

1. Plastenko odprite (varnostni pokrovček);
2. Na brizgi nameščen nastavek vstavite v vrat plastenke (1, 2 - glejte sliko 1);

3. Plastenke z brizgo obrnite tako, da se zgornji del nahaja spodaj in izvlecite količino suspenzije, ki jo je predpisal zdravnik (slika 2). Merilne oznake na brizgi so navedene v ml.

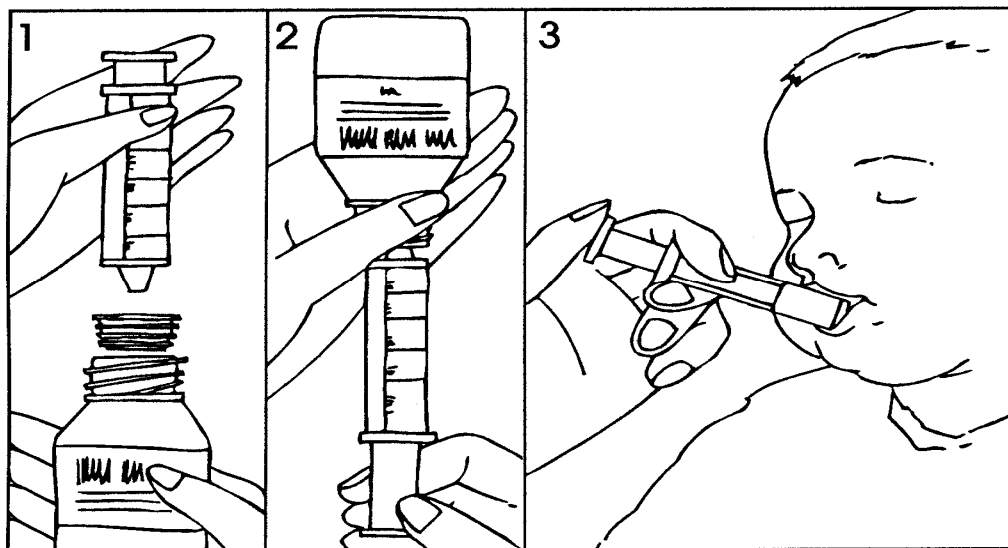
Pri otrocih se ne sme preseči največjega dnevnega odmerka za odrasle (glejte poglavje 4.2)

4. Odstranite brizgo s plastenke;

5. Pri mlajših otrocih je zdravilo mogoče dati iz brizge neposredno v usta. Otrok naj med dajanjem zdravila ostane v vzravnem položaju. Brizgo usmerite na notranjo stran lica; suspenzijo počasi sprostite v otrokova usta (slika 3). Pri starejših otrocih je suspenzijo mogoče dati na žlico, otrok pa jo popije.

6. Po uporabi brizgo sperite.

7. Plastenke zaprite z varnostnim pokrovčkom; nastavek ostane nameščen na vratu plastenke.



Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljen suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 2 mg/ml raztopina za infundiranje
[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 ml raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg flukonazola.
50 ml raztopine za infundiranje vsebuje 100 mg flukonazola.
100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg flukonazola.
200 ml raztopine za infundiranje vsebuje 400 mg flukonazola.

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg flukonazola.

Pomožne snovi: en ml vsebuje tudi 9 mg natrijevega klorida (ustreza 0,154 mmolom natrija)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflucan je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah, ki jih povzročajo občutljive kvasovke (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflucan je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- Kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).
- Kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4).
- Invazivne kandidoze.
- Kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurijske in kronične kandidoze sluznic in kože.
- Kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze) kadar sta ustna higiena ali lokalno zdravljenje nezadostna.

Zdravilo Diflucan je indicirano pri odraslih za profilakso:

- Ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev veliko.
- Ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika, pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje, da bo prišlo do ponovitve.
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot na primer pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji, pri katerih se izvaja kemoterapija, ali pri bolnikih, ki prejemajo presadke krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Diflucan je indicirano pri normalno donošenih novorojenčkih, dojenčkih, majhnih otrocih, otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 17 let:

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustna votlina in žrelo, požiralnik), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe. Zdravljenje okužb, pri katerih je potrebno večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Če zdravljenje ne traja dovolj dolgo, se aktivna okužba lahko ponovi.

Odrasli

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	Polnilni odmerek: 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 200 mg do 400 mg na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem ponovitve.	200 mg na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
Kokcidioidomikoz a		200 mg do 400 mg	11 mesecev do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. 800 mg na dan lahko pride v poštev pri nekaterih okužbah in še zlasti pri obolenjih možganskih ovojnic
Invazivna kandidoza		Polnilni odmerek: 800 mg prvi dan Poznejši odmerki: 400 mg na dan	Na splošno priporočeni čas trajanja zdravljenja pri kandidemiji znaša 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji.

Zdravljenje kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	7 do 21 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela).. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidoza požiralnika	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	14 do 30 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika).. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kandidurijska	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od prisotne stopnje oslabelosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih je nevarnost ponovitve velika	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Trajanje zdravljenja: Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
	- Kandidoza požiralnika	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg trikrat na teden	Trajanje zdravljenja: Neomejeno trajanja zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
	- Zdravljenje in preprečevanje ponovitev vaginalne kandidoze (4 ali več epizod na leto)	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7. dan), čemur sledi vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg	Zdravljenje se mora začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in se mora nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte »Okvara ledvic«).

Okvara ledvic

Zdravilo Diflucan se izloča pretežno v urin kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo okvaro ledvic in dobivajo multiple odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, izhajajoč

iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100 %
≤50 (brez dialize)	50 %
Redna dializa	100 % po vsaki dializi

Bolniki, pri katerih se redno izvaja dializa, morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, morajo bolniki dobivati zmanjšan odmerek, glede na njihov očistek kreatinina.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan.

Kot pri podobnih okužbah pri odraslih, trajanje zdravljenja temelji na kliničnem in mikološkem odzivu. Zdravilo Diflucan se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvaro ledvic glejte odmerjanje pri “*Okvara ledvic*”. Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvično insuficienco niso raziskovali (za »normalno donošene otroke«, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte v nadaljevanju).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (v starosti od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev	Odmerek: 6 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

Mladostniki (v starosti od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral glede na telesno maso in pubertetni razvoj oceniti, kateri način odmerjanja (za odrasle ali otroke), je najprimernejši. Klinični podatki nakazujejo, da je očistek flukonazola pri otrocih večji od očistka, ugotovljenega pri odraslih. Odmerek 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustreza odmerkom 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseganje primerljivega sistemskega izpostavljanja.

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takega načina odmerjanja pri novorojenih otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Normalno donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 72 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 72 ur
Normalno donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 48 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 48 ur

Način uporabe

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni potrebno spreminjati.

Intravensko infuzijo je treba dati s hitrostjo, ki ne presega 10 ml/minuto. Zdravilo Diflucan je raztopljen v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0.9%) za infundiranje, pri čemer vsakih 200 mg (100 ml steklenička) vsebuje 15 mmolov Na^+ kot Cl^- ionov. Ker je zdravilo Diflucan na voljo v obliki razredčene raztopine natrijevega klorida, je treba pri bolnikih, pri katerih so potrebne omejitve vnosa natrija ali tekočin, pozornost nameniti hitrosti dajanja tekočine.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflucan v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

Flukonazol so raziskovali pri zdravljenju *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od grizeofulvina, celotna ocena uspešnosti pa je znašala manj kot 20 %. Zato se zdravila Diflucan ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoza pljuč in kriptokokoza kože) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje ostalih oblik globoke endemične mikoze, kot so *Parakoccidiodomikoza*, *Limfokutana sporotrihoza* in *Histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Diflucan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter.

V povezavi z zdravilom Diflucan so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile eksfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenemu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multififormni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 0,154 mmolov natrija v enem ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovano količino natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. Pri nadzorovani raziskavi so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoenzima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoenzima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4.

Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno je povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opažali okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina in njegova koncentracija v serumu se je povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanil: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno s zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili 1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je C_{max} flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) C_{max} farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so o primeri uveitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečnin.

Teofilin: V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinska oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerka in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane očistka peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmere zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Diflucan na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojavnosti omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflucan in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojavnosti katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (> 1/10), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Diflucan, z naslednjo pogostnostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, Hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	Tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprtje, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana

		znojenje	eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušanji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan, s sočasnimi halucinacijami in paranooidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, derivati triazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrst *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikozam, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost *in vivo* in klinično.

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnili biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogostejše povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S≤/R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku. Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajoče koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa

približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralen odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3$ mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0–24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljanjih, ki so znatno presegala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih sameih, ki so dobivale 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivale dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazili pomnožitev anatomskih različic pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen tistih, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Steklene vial: 5 let.

Plastificirane vrečke iz PVC: 18 mesecev.

To zdravilo je za enkratno uporabo. Ko je bilo enkrat odprto, je treba vso neporabljeno infuzijo zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklene vial: Ne zamrzujte.

Plastificirane vrečke iz PVC: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj. Če se jih ne uporabi takoj, je za obdobje med uporabo in stanje pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če razredčevanje ni potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Infuzijska viala iz prozornega stekla tipa I, neprepustno zaprta z zamaškom iz gume in alumijastim pokrovčkom.

Plastificirana vrečka iz PVC.

Velikosti pakiranja: 30, 50, 100 ali 250 ml steklene vial.

1, 5, 10 ali 20 plastificiranih vrečk iz PVC (100 ali 200 ml).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Flukonazol intravenska infuzija je združljiva z naslednjimi raztopinami za dajanje:

- 5 % in 20 % dekstroza
- Ringerjeva raztopina
- Hartmannova raztopina
- Kalijev klorid v dekstrozi
- 4,2 % in 5 % natrijev bikarbonat
- 3,5 % aminozin
- Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Dialaflex (6,36 % raztopina za interperitonealno dializo)

Flukonazol se lahko infundira s katero od omenjenih tekočin po obstoječi liniji. Čeprav posebnih inkompatibilnosti niso zabeležili, pa mešanje s katerikoli drugim zdravilom pred infundiranjem ni priporočljivo.

Raztopina za infundiranje je samo za enkratno uporabo.

Razredčevanje je treba opraviti v aseptičnih razmerah. Raztopino je treba pred uporabo pregledati, da bi ugotovili morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Raztopino se lahko uporabi le, če je bistra in brez delcev.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (kapsule)****1. IME ZDRAVILA**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg trde kapsule
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg

[izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (kapsule)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg trde kapsule
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (kapsule)****1. IME ZDRAVILA**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 200 mg trde kapsule
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg flukonazola.
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg flukonazola.
Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.
Ena trda kapsula vsebuje 200 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ali 500 trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg, Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg, Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg, Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 200 mg

[izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (kapsule)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 150 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 200 mg trde kapsule
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (5 mg/ml peroralna raztopina)****1. IME ZDRAVILA**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 5 mg/ml peroralna raztopina
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo in glicerol.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
1 plastenka – 150 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:
Ko je bilo enkrat odprto, se lahko zdravilo Diflucan uporablja največ 30 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 5 mg/ml

[izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA STEKLENIČKI (5 mg/ml peroralna raztopina)****1. IME ZDRAVILA**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 5 mg/ml peroralna raztopina
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo in glicerol.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
1 steklenička – 150 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:
Ko je bilo enkrat odprto, se lahko zdravilo Diflucan uporablja največ 30 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo – 60 ml in 175 ml platenke)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 10 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo.

Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo

1 platenka – 35 ml suspenzije po rekonstituciji

1 platenka – 100 ml suspenzije po rekonstituciji

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba po rekonstituciji.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

Neuporabljeno suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek za peroralno suspenzijo (60 ml platenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Prašek za peroralno suspenzijo (175 ml platenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Platenko shranjujte dobro zaprto.

Rekonstituirana suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 10 mg/ml

[izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČBA NA PLASTENKI (10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo – 60 ml in 175 ml plastenke)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 10 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo
1 plastenka – 35 ml suspenzije po rekonstituciji
1 plastenka – 100 ml suspenzije po rekonstituciji

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:
Neuporabljeno suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Prašek za peroralno suspenzijo (60 ml platenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Prašek za peroralno suspenzijo (175 ml platenka): Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Platenko shranjujte dobro zaprto.

Rekonstituirana suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo – 60 ml plastenka)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 40 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo
1 plastenka – 35 ml suspenzije po rekonstituciji

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:
Neuporabljeno suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek za peroralno suspenzijo: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastenko shranjujte dobro zaprto.

Rekonstituirana suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 40 mg/ml
[izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČBA NA PLASTENKI (40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo – 60 ml plastenka)****1. IME ZDRAVILA**

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 40 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo.
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo zdravila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo
1 plastenka – 35 ml suspenzije po rekonstituciji

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:
Neuporabljeno suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

(Prašek za peroralno suspenzijo) Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastenko shranjujte dobro zaprto.

Rekonstituirana suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (IV 30, 50, 100 ali 250 ml steklene vial, 100 in 200 ml vrečke iz PVC)

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 2 mg/ml raztopina za infundiranje
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg flukonazola.

25 ml raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg flukonazola.

50 ml raztopine za infundiranje vsebuje 100 mg flukonazola.

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg flukonazola.

200 ml raztopine za infundiranje vsebuje 400 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala – 25 ml raztopine

1 viala – 50 ml raztopine

1 viala – 100 ml raztopine

1 viala – 200 ml raztopine

5, 10, 20 vrečk iz PVC – 100 ml raztopine

5, 10, 20 vrečk iz PVC – 200 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

(Steklene vial) Ne zamrzujte.

(Vrečke iz PVC) Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI
OZNAKA (IV 50, 100 ali 250 ml steklene viala, 100 in 200 ml vrečke iz PVC)**

1. IME ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 2 mg/ml raztopina za infundiranje
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg flukonazola.

50 ml raztopine za infundiranje vsebuje 100 mg flukonazola.

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg flukonazola.

200 ml raztopine za infundiranje vsebuje 400 mg flukonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala – 50 ml raztopine

1 viala – 100 ml raztopine

1 viala – 200 ml raztopine

1 vrečka iz PVC – 100 ml raztopine

1 vrečka iz PVC – 200 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

(Steklene vial) Ne zamrzujte.

(Vrečke iz PVC) Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MAJHNIH ENOTAH PRIMARNE OVOJNINE

OZNAKA (IV - 30 ml steklene vial)

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE ZDRAVILA

Diflucan in povezana imena (glejte Prilogo I) 2 mg/ml raztopina za infundiranje
[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

flukonazol

intravenska uporaba

2. NAČIN DAJANJA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA IZRAŽENA S TEŽO, PROSTORNINO ALI Z ENOTO

25 ml raztopine

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Diflucan in povezana imena (glejte dodatek I) 150 mg trde kapsule

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

flukonazol

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diflucan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diflucan
3. Kako jemati zdravilo Diflucan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diflucan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIFLUCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Diflucan je zdravilo iz skupine zdravil, imenovanih protiglivična zdravila. Zdravilna učinkovina je flukonazol.

Zdravilo Diflucan se uporablja pri odraslih za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo glivice. Najpogostejši vzrok glivičnih okužb je kvasovka z imenom kandida.

To zdravilo vam je zdravnik morebiti predpisal za zdravljenje glivičnega obolenja spolovil, okužbe nožnice ali penisa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIFLUCAN

Ne uporabljajte zdravila Diflucan, če

- ste alergični (preobčutljivi) na flukonazol, druga zdravila, ki ste jih jemali za zdravljenje glivičnih okužb ali katerikoli drugo sestavino zdravila Diflucan. Simptomi lahko vključujejo srbenje, pordečitev kože ali težave z dihanjem.
- jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminska zdravila za zdravljenje alergij)
- jemljete cisaprid (uporablja se pri težavah z želodcem)
- jemljete pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih obolenj)
- jemljete kinidin (uporablja se za zdravljenje srčnih aritmij)
- jemljete eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diflucan

Povejte svojemu zdravniku, če:

- imate težave z jetri ali ledvicami
- imate obolenje srca, vključno s težavami s srčnim ritmom
- so koncentracije kalija, kalcija ali magnezija v vaši krvi nenormalne
- imate hude kožne reakcije (srbenje, pordelost kože ali težave z dihanjem).

Otroci

Čeprav je to zdravilo namenjeno odraslim, ga je mogoče uporabljati pri mladostnikih (od 12 do 17 let), če je zdravljenje nujno in ni na voljo nobenega primerne drugega zdravila, jemati pa ga je treba na enak način kot pri odraslih.

Jemanje drugih zdravil

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminik za zdravljenje alergij), cisaprid (uporablja se za bolečine v trebuhu), pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni), kinidin (uporablja se za zdravljenje srčne aritmije) ali eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Diflucan (glejte poglavje: »Ne uporabljajte zdravila Diflucan če«).

Obstaja nekaj zdravil, pri katerih lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Diflucan.

Poskrbite za to, da bo vaš zdravnik vedel, če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- rifampicin ali rifabutin (antibiotika za zdravljenje okužb)
- alfentanil, fentanil (uporabljata se kot anestetika)
- amitriptilin, nortriptilin (uporabljata se kot antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (protiglivični zdravili)
- zdravila, ki redčijo kri, da preprečijo nastajanje krvnih strdkov (varfarin ali podobna zdravila)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ali podobna zdravila), ki se uporabljajo kot uspavalna ali za zdravljenje tesnobe
- karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje konvulzij (napadi podobni epileptičnim))
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin in losartan (za zdravljenje hipertenzije - visokega krvnega tlaka)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ali takrolimus (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)
- ciklofosfamid, alkaloidi vinke (vinkristin, vinblastin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj
- halofantrin (uporablja se za zdravljenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin in fluvastatin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni holesterola
- metadon (uporablja se pri bolečinah)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- peroralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin, znan tudi kot AZT; sakvinavir (uporablja se pri bolnikih, okuženih z virusom HIV)
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni kot so klorpropamid, glibenklamid, glipizid ali tolbutamid
- teofilin (uporablja se za obvladovanje astme)
- vitamin A (prehransko dopolnilo)

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Diflucan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite. Zdravila Diflucan ne smete jemati med nosečnostjo ali obdobjem dojenja, razen če vam tega ni naročil zdravnik.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavijo omotica ali konvulzije (napadi podobni epileptičnim).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diflucan

To zdravilo vsebuje majhno količino laktoze (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIFLUCAN

Pri jemanju zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kapsulo pogoltnite celo, s kozarcem vode.

Odrasli

150 mg v enkratnem odmerku.

Zdravniki včasih predpišejo odmerke, ki se razlikujejo od navedenih. Pri uporabi zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Starejši bolniki

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle.

Bolniki z ledvičnimi težavami

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle.

Kako hitro bo zdravljenje začelo delovati?

Glivično obolenje nožnice

Vaše stanje se mora začeti izboljševati v nekaj dneh – nekatere ženske zaznajo izboljšanje v enem dnevu.

Če se stanje ne normalizira v nekaj dneh, se morate ponovno odpraviti k svojemu zdravniku.

Glivična okužba penisa

Vaše stanje se mora začeti izboljševati v nekaj dneh, lahko pa je za to potreben tudi en teden.

Če se stanje ne normalizira v enem tednu, se morate ponovno odpraviti k svojemu zdravniku.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Diflucan, kot bi smeli

Če vzamete preveliko število kapsul naenkrat, bi se lahko počutili slabo. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali z oddelkom za nujno zdravniško pomoč najbližje bolnišnice. Med simptomi morebitnega zaužitja prevelikega odmerka so lahko stanja, ko slišite, vidite, občutite in si zamišljate

stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije in paranoidno obnašanje). Utegnilo bi zadostovati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diflucan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite odmerka, ki ste ga pozabili vzeti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diflucan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri majhnem številu ljudi pride do pojava **alergijskih reakcij**, čeprav so resne alergijske reakcije redke. Če pri vas pride do pojava katerega izmed spodaj navedenih simptomov, **to brez odlašanja povejte svojemu zdravniku**.

- nenadno sopenje, težave pri dihanju ali stiskanje v prsnem košu
- otekanje vek, obraza ali ustnic
- srbenje po vsem telesu, pordečitev kože ali srbeče rdeče lise
- kožni izpuščaj
- hude kožne reakcije kot na primer izpuščaj, ki povzroči nastajanje mehurjev (to lahko prizadene ustno votlino in jezik).

Zdravilo Diflucan lahko vpliva na vaša jetra. Simptomi težav z jetri so naslednji:

- utrujenost
- izguba apetita
- bruhanje
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica).

Če opazite kaj od naštetega, prenehajte z jemanjem zdravila Diflucan in **nemudoma obvestite svojega zdravnika**.

Drugi neželeni učinki:

Poleg tega, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogosti neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 100 so navedeni spodaj:

- glavobol
- nelagodje v trebuhu, driska, občutek slabosti, bruhanje
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter
- kožni izpuščaj

Občasni neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 1.000 so navedeni spodaj:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar je koža lahko bleda, pride pa lahko tudi do oslabelosti ali zasoplosti
- zmanjšan apetit
- nespečnost, občutek zaspanosti
- napadi, podobni epileptičnim, omotica, občutek vrtenja, ščemenje, zbadanje ali odrevenelost, spremembe v zaznavanju okusa
- zaprtje, težave s prebavo, vetrovi, suha usta

- bolečine v mišicah
- okvara jeter in porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- gnojni mehurčki, pojavljanje mehurjev (koprivnica), srbenje, povečano znojenje
- utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Redki neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 10.000 so navedeni spodaj:

- število belih krvnih celic, ki pomagajo pri obrambi proti okužbam, in krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitev, je manjše od normalnega
- rdeča ali škrlatna obarvanost kože, kar je lahko posledica majhnega števila krvnih ploščic, spremembe pri drugih krvnih celicah
- nizka koncentracija kalija v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi (visoke ravni holesterola in maščob v krvi)
- tresavica
- nenormalen elektrokardiogram (EKG), spremembe v hitrosti srčnega utripa ali pri ritmu delovanja srca
- odpoved delovanja jeter
- alergijske reakcije (včasih hude), vključno z obsežnimi mehurjastimi izpuščaji in luščenjem kože, hude kožne reakcije, otekanje ustnic ali obraza
- izpadanje las

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIFLUCAN

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diflucan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini pod "Uporabno do":. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diflucan

- Zdravilna učinkovina je flukonazol.
- Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.
- Pomožne snovi so:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, koruzni škrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat in natrijev lavrilsulfat.

Sestava ovojnice kapsule: želatina, titanov dioksid (E171) in patentno modro barvilo V (E131)

Črnilo za napis na kapsuli: šelak (glazura), črn železov oksid, N-butil alkohol, brezvodni alkohol, prečiščena voda, propilen glikol, industrijski metiliran alkohol, izopropil alkohol, močna raztopina amonijaka, kalijev hidroksid

Izgled zdravila Diflucan in vsebina pakiranja

- Diflucan 150 mg trde želatinske kapsule imajo turkiznomodro telo in turkiznomodro kapico. Na obeh je s črnilom črne barve natisnjeno "FLU-150" in "Pfizer".
- Zdravilo Diflucan je pakirano v pretisni omot, ki vsebuje eno kapsulo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 50 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 100 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 150 mg trde kapsule
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 200 mg trde kapsule
[glejte dodatek I – Izpolni država članica]
flukonazol

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diflucan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diflucan
3. Kako jemati zdravilo Diflucan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diflucan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIFLUCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Diflucan je zdravilo iz skupine zdravil, imenovanih protiglivična zdravila. Zdravilna učinkovina je flukonazol.

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo glivice, lahko pa se uporablja tudi za preprečevanje okužb s kandido. Najpogostejši vzrok glivičnih okužb je kvasovka z imenom kandida.

Odrasli

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih
- Kokcidiodomikoza – bolezen bronhopulmonalnega sistema
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Glivična okužba sluznice – okužba ustne sluznice, žrela in bolečine v ustih zaradi zobne proteze
- Glivična okužba spolovil – okužba nožnice ali penisa
- Okužbe kože - npr. glivice med prsti na nogah (atletsko stopalo), lišaj, srbenje v dimljah, okužbe nohtov

Zdravilo Diflucan vam je bilo lahko predpisano tudi za to:

- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa
- da bi preprečili ponovitev okužbe sluznic
- da bi zmanjšali možnost za ponovitev vaginalne okužbe
- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)

Otroci in mladostniki (stari od 0 do 17 let)

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Glivična okužba sluznice – okužbo ustne sluznice ali grla
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih

Zdravilo Diflucan vam je zdravnik lahko predpisal tudi za to:

- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)
- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIFLUCAN

Ne uporabljajte zdravila Diflucan, če

- ste alergični (preobčutljivi) na flukonazol, druga zdravila, ki ste jih jemali za zdravljenje glivičnih okužb ali katerokoli drugo sestavino zdravila Diflucan. Simptomi lahko vključujejo srbenje, pordečitev kože ali težave z dihanjem.
- jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminska zdravila za zdravljenje alergij)
- jemljete cisaprid (uporablja se pri težavah z želodcem)
- jemljete pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih obolenj)
- jemljete kinidin (uporablja se za zdravljenje srčnih aritmij)
- jemljete eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diflucan

Povejte svojemu zdravniku, če

- imate težave z jetri ali ledvicami
- imate obolenje srca, vključno s težavami s srčnim ritmom
- so koncentracije kalija, kalcija ali magnezija v vaši krvi nenormalne
- imate hude kožne reakcije (srbenje, pordelost kože ali težave z dihanjem).

Jemanje drugih zdravil

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminik za zdravljenje alergij), cisaprid (uporablja se za bolečine v trebuhu), pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni), kinidin (uporablja se za zdravljenje srčne aritmije) ali eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Diflucan (glejte poglavje: »Ne uporabljajte zdravila Diflucan če«).

Obstaja nekaj zdravil, pri katerih lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Diflucan. Poskrbite za to, da bo vaš zdravnik vedel, če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- rifampicin ali rifabutin (antibiotika za zdravljenje okužb)
- alfentanil, fentanil (uporabljata se kot anestetika)
- amitriptilin, nortriptilin (uporabljata se kot antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (protiglivični zdravili)
- zdravila, ki redčijo kri, da preprečijo nastajanje krvnih strdkov (varfarin ali podobna zdravila)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ali podobna zdravila), ki se uporabljajo kot uspavala ali za zdravljenje tesnobe

- karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje konvulzij (napadi podobni epileptičnim))
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin in losartan (za zdravljenje hipertenzije - visokega krvnega tlaka)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ali takrolimus (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)
- ciklofosamid, alkaloidi vinke (vinkristin, vinblastin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj
- halofantrin (uporablja se za zdravljenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin in fluvastatin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni holesterola
- metadon (uporablja se pri bolečinah)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- peroralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin, znan tudi kot AZT; sakvinavir (uporablja se pri bolnikih, okuženih z virusom HIV)
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni kot so klorpropamid, glibenklamid, glipizid ali tolbutamid
- teofilin (uporablja se za obvladovanje astme)
- vitamin A (prehransko dopolnilo)

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Diflucan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, poskušate zanositi, ali dojite. Zdravila Diflucan ne smete jemati med nosečnostjo ali obdobjem dojenja, razen če vam tega ni naročil zdravnik.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavijo omotica ali konvulzije (napadi podobni epileptičnim).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diflucan

To zdravilo vsebuje majhno količino laktoze (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIFLUCAN

Pri jemanju zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kapsulo pogoltnite celo, s kozarcem vode. Najbolje je, da kapsulo vzamete vsak dan ob istem času.

Običajni odmerki tega zdravila pri različnih okužbah so navedeni spodaj:

Odrasli

Obolenje	Odmerek
Za zdravljenje kriptokoknega meningitisa	400 mg prvi dan, nato 200 do 400 mg enkrat na dan v obdobju 6 do 8 tednov ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa	200 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje kokcidioidomikoze	200 do 400 mg enkrat na dan od 11 do 24 mesecev ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za zdravljenje notranjih glivičnih okužb, ki jih je povzročila <i>kandida</i>	800 mg prvi dan, nato 400 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje okužb sluznice ust, grla in bolečine v ustih zaradi zobne proteze	200 mg do 400 mg prvi dan, nato 100 mg do 200 mg, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje glivičnih okužb sluznic – odmerek je odvisen od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	50 mg do 400 mg enkrat na dan, 7 do 30 dni, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za preprečitev ponovitve okužbe sluznice ustne votline in grla	100 mg do 200 mg enkrat na dan, ali 200 mg 3-krat na teden, dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivične okužbe spolovil	150 mg v enkratnem odmerku
Za preprečitev okužb spolovil	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7 dan), nato enkrat na teden dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivičnih okužb kože in nohtov	Odvisno od mesta okužbe 50 mg enkrat na dan, 150 mg enkrat na teden, 300 do 400 mg enkrat na teden v obdobju 1 do 4 tednov (pri glivicah med prsti na nogah (atletovo stopalo) zdravljenje lahko traja do 6 tednov, pri okužbi nohtov pa tako dolgo, dokler okuženega nohta ne nadomesti nov noht)
Za preprečitev okužbe, ki jo povzroča <i>kandida</i> (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)	200 do 400 mg enkrat na dan dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili

Mladostniki v starosti od 12 do 17 let

Držite se odmerka, ki ga je predpisal vaš zdravnik (bodisi da gre za odmerjanje, ki velja za odrasle ali za otroke).

Otroci stari do 11 let

Največji odmerek za otroke je 400 mg na dan.

Odmerek bo temeljil na otrokovi telesni masi v kilogramih.

Obolenje	Dnevni odmerek
S <i>kandido</i> povzročene glivične okužbe sluznic in okužbe grla – odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje izraženosti okužbe in od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	3 mg na kg telesne mase (prvi dan se lahko uporabi 6 mg na kg telesne mase)
Kriptokokni meningitis ali notranje glivične okužbe, ki jih povzroči <i>kandida</i>	6 mg do 12 mg na kg telesne mase
Da bi preprečili, da bi se otroci okužili s <i>kandido</i> (v primeru, da njihov imunski sistem ne deluje ustrezno)	3 mg do 12 mg na kg telesne mase

Uporaba pri otrocih v starosti od 0 do 4 tedne

Uporaba pri otrocih v starosti od 3 do 4 tedne:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsaka dva dneva. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 48 ur.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 tedna:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsake tri dneve. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 72 ur.

Zdravniki včasih predpišejo odmerke, ki se razlikujejo od navedenih. Pri uporabi zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Starejši bolniki

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle, razen če imate težave z delovanjem ledvic.

Bolniki s težavami v delovanju ledvic

Vaš zdravnik lahko odmerek spremeni glede na delovanje ledvic.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Diflucan, kot bi smeli

Če vzamete preveliko število kapsul naenkrat, bi se lahko počutili slabo. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali z oddelkom za nujno zdravniško pomoč najbližje bolnišnice. Med simptomi morebitnega zaužitja prevelikega odmerka so lahko stanja, ko slišite, vidite, občutite in si zamišljate stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije in paranoidno obnašanje). Utegnilo bi zadostovati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diflucan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite odmerka, ki ste ga pozabili vzeti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diflucan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri majhnem številu ljudi pride do pojava **alergijskih reakcij**, čeprav so resne alergijske reakcije redke. Če pri vas pride do pojava katerega izmed spodaj navedenih simptomov, **to brez odlašanja povejte svojemu zdravniku**.

- nenadno sopenje, težave pri dihanju ali stiskanje v prsnem košu
- otekanje vek, obraza ali ustnic
- srbenje po vsem telesu, pordečitev kože ali srbeče rdeče lise
- kožni izpuščaj
- hude kožne reakcije kot na primer izpuščaj, ki povzroči nastajanje mehurjev (to lahko prizadene ustno votlino in jezik).

Zdravilo Diflucan lahko vpliva na vaša jetra. Simptomi težav z jetri so naslednji:

- utrujenost
- izguba apetita
- bruhanje
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica).

Če opazite kaj od naštetega, prenehajte z jemanjem zdravila Diflucan in **nemudoma obvestite svojega zdravnika**.

Drugi neželeni učinki:

Poleg tega, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogosti neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 100 so navedeni spodaj:

- glavobol
- nelagodje v trebuhu, driska, občutek slabosti, bruhanje
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter
- kožni izpuščaj

Občasni neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 1.000 so navedeni spodaj:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar je koža lahko bleda, pride pa lahko tudi do oslabelosti ali zasoplosti
- zmanjšan apetit
- nespečnost, občutek zaspanosti
- napadi, podobni epileptičnim, omotica, občutek vrtenja, ščemenje, zbadanje ali odrevenelost, spremembe v zaznavanju okusa
- zaprtje, težave s prebavo, vetrovi, suha usta
- bolečine v mišicah
- okvara jeter in porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- gnojni mehurčki, pojavljanje mehurjev (koprivnica), srbenje, povečano znojenje
- utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Redki neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 10.000 so navedeni spodaj:

- število belih krvnih celic, ki pomagajo pri obrambi proti okužbam, in krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitve, je manjše od normalnega
- rdeča ali škrlatna obarvanost kože, kar je lahko posledica majhnega števila krvnih ploščic, spremembe pri drugih krvnih celicah

- nizka koncentracija kalija v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi (visoke ravni holesterola in maščob v krvi)
- tresavica
- nenormalen elektrokardiogram (EKG), spremembe v hitrosti srčnega utripa ali pri ritmu delovanja srca
- odpoved delovanja jeter
- alergijske reakcije (včasih hude), vključno z obsežnimi mehurjastimi izpuščaji in luščenjem kože, hude kožne reakcije, otekanje ustnic ali obraza
- izpadanje las

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIFLUCAN

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diflucan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini pod "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diflucan

- Zdravilna učinkovina je flukonazol.
- Ena trda kapsula vsebuje 50 mg, 100 mg, 150 mg ali 200 mg flukonazola.
- Pomožne snovi so:
-

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, koruzni škrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat in natrijev lavrilsulfat.

Sestava ovojnice kapsule:

50 mg trde kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), patentno modro barvilo V (E131)

100 mg trde kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), eritrozin (E127), patentno modro barvilo V (E131)

150 mg trde kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), patentno modro barvilo V (E131)

200 mg trde kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), eritrozin (E127) in indigo karmin (E 132)

Črnilo za napis na kapsuli: šelak (glazura), črni železov oksid, N-butyl alkohol, brezvodni alkohol, prečiščena voda, propilen glikol, industrijski metiliran destilat, izopropil alkohol, močna raztopina amonijaka, kalijev hidroksid

Izgled zdravila Diflucan in vsebina pakiranja

- Diflucan 50 mg trde želatinske kapsule imajo belo telo in turkiznomodro kapico. Na obeh je s črnilom črne barve natisnjeno "FLU-50" in "Pfizer".
- Diflucan 100 mg trde želatinske kapsule imajo belo telo in modro kapico. Na obeh je s črnilom črne barve natisnjeno "FLU-100" in "Pfizer".

- Diflucan 150 mg trde želatinske kapsule imajo turkiznomodro telo in turkiznomodro kapico. Na obeh je s črnilom črne barve natisnjeno "FLU-150" in "Pfizer"
- 200 mg trda želatinska kapsula ima belo telo in vijoličasto kapico, na obeh pa je s črnilom črne barve natisnjena oznaka "Pfizer" in šifra "FLU-200".

Zdravilo Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg je pakirano v ovojnicah, ki vsebuje 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ali 500 trdih kapsul. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg /ml peroralna raztopina

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

flukonazol

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diflucan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diflucan
3. Kako jemati zdravilo Diflucan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diflucan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIFLUCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Diflucan je zdravilo iz skupine zdravil, imenovanih protiglivična zdravila. Zdravilna učinkovina je flukonazol.

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo glivice, lahko pa se uporablja tudi za preprečevanje okužb s kandido. Najpogostejši vzrok glivičnih okužb je kvasovka z imenom *kandida*.

Odrasli

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih
- Kokcidioidomikoza – bolezen bronhopulmonalnega sistema
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Glivična okužba sluznice – okužba ustne sluznice, žrela in bolečina v ustih zaradi zobne proteze
- Glivična okužba spolovil – okužba nožnice ali penisa
- Okužbe kože - npr. glivice med prsti na nogah (atletsko stopalo), lišaj, srbenje v dimljah, okužbe nohtov

Zdravilo Diflucan vam je bilo lahko predpisano tudi za to:

- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa
- da bi preprečili ponovitev okužbe sluznic
- da bi zmanjšali možnost za ponovitev vaginalne okužbe
- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)

Otroci in mladostniki (stari od 0 do 17 let)

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Glivična okužba sluznice – okužbo ustne sluznice ali grla
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih

Zdravilo Diflucan vam je zdravnik lahko predpisal tudi za to:

- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)
- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIFLUCAN

Ne uporabljajte zdravila Diflucan, če

- ste alergični (preobčutljivi) na flukonazol, druga zdravila, ki ste jih jemali za zdravljenje glivičnih okužb ali katerokoli drugo sestavino zdravila Diflucan. Simptomi lahko vključujejo srbenje, pordečitev kože ali težave z dihanjem.
- jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminska zdravila za zdravljenje alergij)
- jemljete cisaprid (uporablja se pri težavah z želodcem)
- jemljete pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih obolenj)
- jemljete kinidin (uporablja se za zdravljenje srčnih aritmij)
- jemljete eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diflucan

Povejte svojemu zdravniku, če

- imate težave z jetri ali ledvicami
- imate obolenje srca, vključno s težavami s srčnim ritmom
- so koncentracije kalija, kalcija ali magnezija v vaši krvi nenormalne
- imate hude kožne reakcije (srbenje, pordelost kože ali težave z dihanjem).

Jemanje drugih zdravil

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminik za zdravljenje alergij), cisaprid (uporablja se za bolečine v trebuhu), pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni), kinidin (uporablja se za zdravljenje srčne aritmije) ali eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Diflucan (glejte poglavje: »Ne uporabljajte zdravila Diflucan če«).

Obstaja nekaj zdravil, pri katerih lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Diflucan. Poskrbite za to, da bo vaš zdravnik vedel, če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- rifampicin ali rifabutin (antibiotika za zdravljenje okužb)
- alfentanil, fentanil (uporabljata se kot anestetika)
- amitriptilin, nortriptilin (uporabljata se kot antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (protiglivični zdravili)
- zdravila, ki redčijo kri, da preprečijo nastajanje krvnih strdkov (varfarin ali podobna zdravila)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ali podobna zdravila), ki se uporabljajo kot uspavala ali za zdravljenje tesnobe

- karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje konvulzij (napadi podobni epileptičnim))
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin in losartan (za zdravljenje hipertenzije - visokega krvnega tlaka)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ali takrolimus (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)
- ciklofosfamid, alkaloidi vinke (vinkristin, vinblastin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj
- halofantrin (uporablja se za zdravljenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin in fluvastatin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni holesterola
- metadon (uporablja se pri bolečinah)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- peroralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin, znan tudi kot AZT; sakvinavir (uporablja se pri bolnikih, okuženih z virusom HIV)
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni kot so klorpropamid, glibenklamid, glipizid ali tolbutamid
- teofilin (uporablja se za obvladovanje astme)
- vitamin A (prehransko dopolnilo)

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Diflucan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Diflucan lahko jemljete obenem s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, poskušate zanositi, ali dojite. Zdravila Diflucan ne smete jemati med nosečnostjo ali obdobjem dojenja, razen če vam tega ni naročil zdravnik.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavijo omotica ali konvulzije (napadi podobni epileptičnim).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diflucan

Zdravilo Diflucan vsebuje saharozo (sladkor).

- Če nekaterih sladkorjev ne prenašate, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- 10 ml odmerka vsebujejo 1,3 g sladkorja. To je potrebno upoštevati, če imate sladkorno bolezen.
- Če jemljete zdravilo več kot dva tedna, lahko škodljivo vpliva na zobe.

Zdravilo Diflucan vsebuje tudi glicerol. Glicerol lahko povzroči glavobol, želodčne težave in diarejo.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIFLUCAN

Pri jemanju zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerki tega zdravila pri različnih okužbah so navedeni spodaj:

Odrasli

Obolenje	Odmerek
Za zdravljenje kriptokoknega meningitisa	400 mg prvi dan, nato 200 do 400 mg enkrat na dan v obdobju 6 do 8 tednov ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa	200 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje kokcidioidomikoze	200 do 400 mg enkrat na dan od 11 do 24 mesecev ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za zdravljenje notranjih glivičnih okužb, ki jih je povzročila <i>kandida</i>	800 mg prvi dan, nato 400 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje okužb sluznice ust, grla in bolečine v ustih zaradi zobne proteze	200 mg do 400 mg prvi dan, nato 100 mg do 200 mg, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje glivičnih okužb sluznic – odmerek je odvisen od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	50 mg do 400 mg enkrat na dan, 7 do 30 dni, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za preprečitev ponovitve okužbe sluznice ustne votline in grla	100 mg do 200 mg enkrat na dan, ali 200 mg 3-krat na teden, dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivične okužbe spolovil	150 mg v enkratnem odmerku
Za preprečitev okužb spolovil	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7 dan), nato enkrat na teden dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivičnih okužb kože in nohtov	Odvisno od mesta okužbe 50 mg enkrat na dan, 150 mg enkrat na teden, 300 do 400 mg enkrat na teden v obdobju 1 do 4 tednov (pri glivicah med prsti na nogah (atletovo stopalo) zdravljenje lahko traja do 6 tednov, pri okužbi nohtov pa tako dolgo, dokler okuženega nohta ne nadomesti nov noht)
Za preprečitev okužbe, ki jo povzroča <i>kandida</i> (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)	200 do 400 mg enkrat na dan dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili

Mladostniki v starosti od 12 do 17 let

Držite se odmerka, ki ga je predpisal vaš zdravnik (bodisi da gre za odmerjanje, ki velja za odrasle ali za otroke).

Otroci stari do 11 let

Največji odmerek za otroke je 400 mg na dan.

Odmerek bo temeljil na otrokovi telesni masi v kilogramih.

Obolenje	Dnevni odmerek
<i>S. kandidate</i> povzročene glivične okužbe sluznic in okužbe grla – odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje izraženosti okužbe in od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	3 mg na kg telesne mase (prvi dan se lahko uporabi 6 mg na kg telesne mase)
Kriptokokni meningitis ali notranje glivične okužbe, ki jih povzroči <i>kandida</i>	6 mg do 12 mg na kg telesne mase
Da bi preprečili, da bi se otroci okužili s <i>kandido</i> (v primeru, da njihov imunski sistem ne deluje ustrezno)	3 mg do 12 mg na kg telesne mase

Uporaba pri otrocih v starosti od 0 do 4 tedne

Uporaba pri otrocih v starosti od 3 do 4 tedne:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsaka dva dneva. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 48 ur.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 tedna:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsake tri dneve. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 72 ur.

Zdravniki včasih predpišejo odmerke, ki se razlikujejo od navedenih. Pri uporabi zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Starejši bolniki

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle, razen če imate težave z delovanjem ledvic.

Bolniki s težavami v delovanju ledvic

Vaš zdravnik lahko odmerek spremeni glede na delovanje ledvic.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Diflucan, kot bi smeli

Če vzamete preveliko število kapsul naenkrat, bi se lahko počutili slabo. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali z oddelkom za nujno zdravniško pomoč najbližje bolnišnice. Med simptomi morebitnega zaužitja prevelikega odmerka so lahko stanja, ko slišite, vidite, občutite in si zamišljate stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije in paranoidno obnašanje). Utegnilo bi zadostovati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diflucan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite odmerka, ki ste ga pozabili vzeti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diflucan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri majhnem številu ljudi pride do pojava **alergijskih reakcij**, čeprav so resne alergijske reakcije redke. Če pri vas pride do pojava katerega izmed spodaj navedenih simptomov, **to brez odlašanja povejte svojemu zdravniku**.

- nenadno sopenje, težave pri dihanju ali stiskanje v prsnem košu
- otekanje vek, obraza ali ustnic
- srbenje po vsem telesu, pordečitev kože ali srbeče rdeče lise
- kožni izpuščaji
- hude kožne reakcije kot na primer izpuščaji, ki povzročijo nastajanje mehurjev (to lahko prizadene ustno votlino in jezik).

Zdravilo Diflucan lahko vpliva na vaša jetra. Simptomi težav z jetri so naslednji:

- utrujenost
- izguba apetita
- bruhanje
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica).

Če opazite kaj od naštetega, prenehajte z jemanjem zdravila Diflucan in **nemudoma obvestite svojega zdravnika**.

Drugi neželeni učinki:

Poleg tega, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogosti neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 100 so navedeni spodaj:

- glavobol
- nelagodje v trebuhu, driska, občutek slabosti, bruhanje
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter
- kožni izpuščaji

Občasni neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 1.000 so navedeni spodaj:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar je koža lahko bleda, pride pa lahko tudi do oslabelosti ali zasoplosti
- zmanjšan apetit
- nespečnost, občutek zaspanosti
- napadi, podobni epileptičnim, omotica, občutek vrtenja, ščemenje, zbadanje ali odrevenelost, spremembe v zaznavanju okusa
- zaprtje, težave s prebavo, vetrovi, suha usta

- bolečine v mišicah
- okvara jeter in porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- gnojni mehurčki, pojavljanje mehurjev (koprivnica), srbenje, povečano znojenje
- utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Redki neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 10.000 so navedeni spodaj:

- število belih krvnih celic, ki pomagajo pri obrambi proti okužbam, in krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitve, je manjše od normalnega
- rdeča ali škrlatna obarvanost kože, kar je lahko posledica majhnega števila krvnih ploščic, spremembe pri drugih krvnih celicah
- nizka koncentracija kalija v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi (visoke ravni holesterola in maščob v krvi)
- tresavica
- nenormalen elektrokardiogram (EKG), spremembe v hitrosti srčnega utripa ali pri ritmu delovanja srca
- odpoved delovanja jeter
- alergijske reakcije (včasih hude), vključno z obsežnimi mehurjastimi izpuščaji in luščenjem kože, hude kožne reakcije, otekanje ustnic ali obraza
- izpadanje las

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIFLUCAN

- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diflucan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki po Uporabno do:. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Ko je bilo enkrat odprto, se lahko zdravilo Diflucan uporablja največ 30 dni.
- Zdravila ne uporabljajte, če zaznate znake kvarjenja kot so npr. neobičajen vonj, sprememba barve zdravila, vidni delci ali kristalizacija.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diflucan

- Zdravilna učinkovina je flukonazol.
- Pomožne snovi so saharoza, 85 % glicerol, prečiščena voda, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, tekoča aroma češnje.

Izgled zdravila Diflucan in vsebina pakiranja

Zdravilo Diflucan je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z viskoznostjo večjo kot jo ima voda, na voljo pa je v stekleničkah iz rjavega stekla z navojnim pokrovčkom iz aluminija, v katerih se nahaja 750 mg flukonazola. Velikost pakiranja je 150 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
Diflucan in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]
flukonazol

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diflucan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diflucan
3. Kako jemati zdravilo Diflucan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diflucan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIFLUCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Diflucan je zdravilo iz skupine zdravil, imenovanih protiglivična zdravila. Zdravilna učinkovina je flukonazol.

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo glivice, lahko pa se uporablja tudi za preprečevanje okužb s kandido. Najpogostejši vzrok glivičnih okužb je kvasovka z imenom *kandida*.

Odrasli

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih
- Kokcidioidomikoza – bolezen bronhopulmonalnega sistema
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Glivična okužba sluznice – okužba ustne sluznice, žrela in bolečina v ustih zaradi zobne proteze
- Glivična okužba spolovil – okužba nožnice ali penisa
- Okužbe kože - npr. glivice med prsti na nogah (atletsko stopalo), lišaj, srbenje v dimljah, okužbe nohtov

Zdravilo Diflucan vam je bilo lahko predpisano tudi za to:

- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa
- da bi preprečili ponovitev okužbe sluznic
- da bi zmanjšali možnost za ponovitev vaginalne okužbe
- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)

Otroci in mladostniki (stari od 0 do 17 let)

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Glivična okužba sluznice – okužbo ustne sluznice ali grla
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih

Zdravilo Diflucan vam je zdravnik lahko predpisal tudi za to:

- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)
- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIFLUCAN

Ne uporabljajte zdravila Diflucan, če

- ste alergični (preobčutljivi) na flukonazol, druga zdravila, ki ste jih jemali za zdravljenje glivičnih okužb ali katerokoli drugo sestavino zdravila Diflucan. Simptomi lahko vključujejo srbenje, pordečitev kože ali težave z dihanjem.
- jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminska zdravila za zdravljenje alergij)
- jemljete cisaprid (uporablja se pri težavah z želodcem)
- jemljete pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih obolenj)
- jemljete kinidin (uporablja se za zdravljenje srčnih aritmij)
- jemljete eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diflucan

Povejte svojemu zdravniku, če

- imate težave z jetri ali ledvicami
- imate obolenje srca, vključno s težavami s srčnim ritmom
- so koncentracije kalija, kalcija ali magnezija v vaši krvi nenormalne
- imate hude kožne reakcije (srbenje, pordelost kože ali težave z dihanjem).

Jemanje drugih zdravil

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminik za zdravljenje alergij), cisaprid (uporablja se za bolečine v trebuhu), pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni), kinidin (uporablja se za zdravljenje srčne aritmije) ali eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Diflucan (glejte poglavje: »Ne uporabljajte zdravila Diflucan če«).

Obstaja nekaj zdravil, pri katerih lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Diflucan. Poskrbite za to, da bo vaš zdravnik vedel, če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- rifampicin ali rifabutin (antibiotika za zdravljenje okužb)
- alfentanil, fentanil (uporabljata se kot anestetika)
- amitriptilin, nortriptilin (uporabljata se kot antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (protiglivični zdravili)
- zdravila, ki redčijo kri, da preprečijo nastajanje krvnih strdkov (varfarin ali podobna zdravila)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ali podobna zdravila), ki se uporabljajo kot uspavala ali za zdravljenje tesnobe
- karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje konvulzij (napadi podobni epileptičnim))

- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin in losartan (za zdravljenje hipertenzije - visokega krvnega tlaka)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ali takrolimus (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)
- ciklofosfamid, alkaloidi vinke (vinkristin, vinblastin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj
- halofantrin (uporablja se za zdravljenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin in fluvastatin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni holesterola
- metadon (uporablja se pri bolečinah)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- peroralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin, znan tudi kot AZT; sakvinavir (uporablja se pri bolnikih, okuženih z virusom HIV)
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni kot so klorpropamid, glibenklamid, glipizid ali tolbutamid
- teofilin (uporablja se za obvladovanje astme)
- vitamin A (prehransko dopolnilo)

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Diflucan skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Diflucan lahko jemljete obenem s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, poskušate zanositi, ali dojite. Zdravila Diflucan ne smete jemati med nosečnostjo ali obdobjem dojenja, razen če vam tega ni naročil zdravnik.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavijo omotica ali konvulzije (napadi podobni epileptičnim).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diflucan

Zdravilo Diflucan prašek za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo (sladkor).

- Če nekaterih sladkorjev ne prenašate, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- 10 ml odmerki vsebujejo 5,6 g ali več sladkorja. To je treba upoštevati, če imate sladkorno bolezen.
- Če jemljete zdravilo več kot dva tedna, lahko škodljivo vpliva na zobe.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIFLUCAN

Pri jemanju zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Najbolje je, da zdravilo vzamete vsak dan ob istem času.

Običajni odmerki tega zdravila pri različnih okužbah so navedeni spodaj:

Odrasli

Obolenje	Odmerek
Za zdravljenje kriptokoknega meningitisa	400 mg prvi dan, nato 200 do 400 mg enkrat na dan v obdobju 6 do 8 tednov ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa	200 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje kokcidioidomikoze	200 do 400 mg enkrat na dan od 11 do 24 mesecev ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za zdravljenje notranjih glivičnih okužb, ki jih je povzročila <i>kandida</i>	800 mg prvi dan, nato 400 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje okužb sluznice ust, grla in bolečine v ustih zaradi zobne proteze	200 mg do 400 mg prvi dan, nato 100 mg do 200 mg, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje glivičnih okužb sluznic – odmerek je odvisen od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	50 mg do 400 mg enkrat na dan, 7 do 30 dni, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za preprečitev ponovitve okužbe sluznice ustne votline in grla	100 mg do 200 mg enkrat na dan, ali 200 mg 3-krat na teden, dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivične okužbe spolovil	150 mg v enkratnem odmerku
Za preprečitev okužb spolovil	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7 dan), nato enkrat na teden dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za zdravljenje glivičnih okužb kože in nohtov	Odvisno od mesta okužbe 50 mg enkrat na dan, 150 mg enkrat na teden, 300 do 400 mg enkrat na teden v obdobju 1 do 4 tednov (pri glivicah med prsti na nogah (atletovo stopalo) zdravljenje lahko traja do 6 tednov, pri okužbi nohtov pa tako dolgo, dokler okuženega nohta ne nadomesti nov noht)
Za preprečitev okužbe, ki jo povzroča <i>kandida</i> (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)	200 do 400 mg enkrat na dan dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili

Mladostniki v starosti od 12 do 17 let

Držite se odmerka, ki ga je predpisal vaš zdravnik (bodisi da gre za odmerjanje, ki velja za odrasle ali za otroke).

Otroci stari do 11 let

Največji odmerek za otroke je 400 mg na dan.

Odmerek bo temeljil na otrokovi telesni masi v kilogramih.

Obolenje	Dnevni odmerek
S <i>kandido</i> povzročene glivične okužbe sluznic in okužbe grla – odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje izraženosti okužbe in od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	3 mg na kg telesne mase (prvi dan se lahko uporabi 6 mg na kg telesne mase)
Kriptokokni meningitis ali notranje glivične okužbe, ki jih povzroči <i>kandida</i>	6 mg do 12 mg na kg telesne mase
Da bi preprečili, da bi se otroci okužili s <i>kandido</i> (v primeru, da njihov imunski sistem ne deluje ustrezno)	3 mg do 12 mg na kg telesne mase

Uporaba pri otrocih v starosti od 0 do 4 tedne

Uporaba pri otrocih v starosti od 3 do 4 tedne:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsaka dva dneva. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 48 ur.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 tedna:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsake tri dneve. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 72 ur.

Zdravniki včasih predpišejo odmerke, ki se razlikujejo od navedenih. Pri uporabi zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Starejši bolniki

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle, razen če imate težave z delovanjem ledvic.

Bolniki s težavami v delovanju ledvic

Vaš zdravnik lahko odmerek spremeni glede na delovanje ledvic.

Navodila za pripravo suspenzije:

Priporočljivo je, da farmacevt pripravi zdravilo Diflucan prašek za peroralno suspenzijo preden vam ga izda. Navodila za to se nahajajo v tistem poglavju tega navodila, ki je namenjeno zdravstvenim delavcem.

Navodila za uporabo:

Pred vsako uporabo zaprto plastenko s suspenzijo stresajte.

Navodila za uporabo pediatrične brizge: (Smiselno le v primeru, če se nahaja na trgu v vaši državi)

Pripravljeno suspenzijo temeljito stresajte.

1. Plastenko odprite (varnostni pokrovček);
2. Na brizgi nameščen nastavek vstavite v vrat plastenke (slika 1);
3. Plastenko z brizgo obrnite tako, da se zgornji del nahaja spodaj in izvlecite količino suspenzije, ki jo je predpisal zdravnik (slika 2). Merilne oznake na brizgi so navedene v ml.

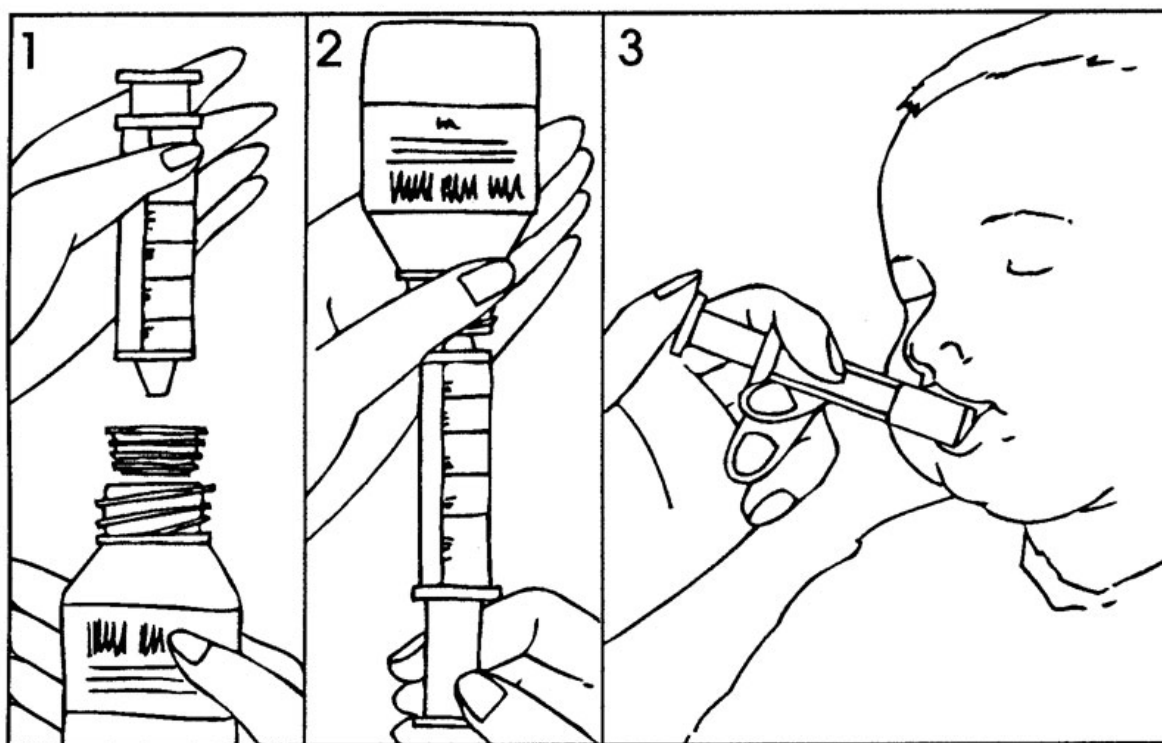
Največji odmerek za otroke znaša 400 mg na dan (glejte poglavje "3. Kako jemati zdravilo Diflucan").

4. Odstranite brizgo s plastenke;

5. Pri mlajših otrocih je zdravilo mogoče dati iz brizge neposredno v usta. Otrok naj med dajanjem zdravila ostane v vzravnem položaju. Brizgo usmerite na notranjo stran lica; suspenzijo počasi sprostite v otrokova usta (slika 3). Pri starejših otrocih je suspenzijo mogoče dati na žlico, otrok pa jo popije.

6. Po uporabi brizgo sperite.

7. Platenko zaprite z varnostnim pokrovčkom; nastavek ostane nameščen na vratu plastenke.



Če ste uporabili večji odmerek zdravila Diflucan, kot bi smeli

Če vzamete preveliko količino zdravila Diflucan, bi se lahko počutili slabo. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali z oddelkom za nujno zdravniško pomoč najbližje bolnišnice. Med simptomi morebitnega zaužitja prevelikega odmerka so lahko stanja, ko slišite, vidite, občutite in si zamišljate stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije in paranoidno obnašanje). Utegnilo bi zadostovati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diflucan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite odmerka, ki ste ga pozabili vzeti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diflucan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri majhnem številu ljudi pride do pojava **alergijskih reakcij**, čeprav so resne alergijske reakcije redke. Če pri vas pride do pojava katerega izmed spodaj navedenih simptomov, **to brez odlašanja povejte svojemu zdravniku**.

- nenadno sopenje, težave pri dihanju ali stiskanje v prsnem košu
- otekanje vek, obraza ali ustnic
- srbenje po vsem telesu, pordečitev kože ali srbeče rdeče lise
- kožni izpuščaj
- hude kožne reakcije kot na primer izpuščaj, ki povzroči nastajanje mehurjev (to lahko prizadene ustno votlino in jezik).

Zdravilo Diflucan lahko vpliva na vaša jetra. Simptomi težav z jetri so naslednji:

- utrujenost
- izguba apetita
- bruhanje
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica).

Če opazite kaj od naštetega, prenehajte z jemanjem zdravila Diflucan in **nemudoma obvestite svojega zdravnika**.

Drugi neželeni učinki:

Poleg tega, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogosti neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 100 so navedeni spodaj:

- glavobol
- nelagodje v trebuhu, driska, občutek slabosti, bruhanje
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter
- kožni izpuščaj

Občasni neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 1.000 so navedeni spodaj:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar je koža lahko bleda, pride pa lahko tudi do oslabelosti ali zasoplosti
- zmanjšan apetit
- nespečnost, občutek zaspanosti
- napadi, podobni epileptičnim, omotica, občutek vrtenja, ščemenje, zbadanje ali odrevenelost, spremembe v zaznavanju okusa
- zaprtje, težave s prebavo, vetrovi, suha usta
- bolečine v mišicah
- okvara jeter in porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- gnojni mehurčki, pojavljanje mehurjev (koprivnica), srbenje, povečano znojenje
- utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Redki neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 10.000 so navedeni spodaj:

- število belih krvnih celic, ki pomagajo pri obrambi proti okužbam, in krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitev, je manjše od normalnega
- rdeča ali škrlatna obarvanost kože, kar je lahko posledica majhnega števila krvnih ploščic, spremembe pri drugih krvnih celicah
- nizka koncentracija kalija v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi (visoke ravni holesterola in maščob v krvi)
- tresavica

- nenormalen elektrokardiogram (EKG), spremembe v hitrosti srčnega utripa ali pri ritmu delovanja srca
- odpoved delovanja jeter
- alergijske reakcije (včasih hude), vključno z obsežnimi mehurjastimi izpuščaji in luščenjem kože, hude kožne reakcije, otekanje ustnic ali obraza
- izpadanje las

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIFLUCAN

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diflucan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninini po »Uporabno do:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Prašek za peroralno suspenzijo (60 ml plastenka):
- Platenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C
- Prašek za peroralno suspenzijo (175 ml plastenka):
- Platenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C
- Po tem, ko je suspenzija pripravljena za uporabo, jo shranjujte pri temperaturi do 30 °C, ne zamrzujte.
- Rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diflucan

- Zdravilna učinkovina je flukonazol.
- Pomožne snovi so: saharoza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, titanov dioksid (E 171), ksantanski gumi, natrijev citrat, citronska kislina, brezvodna, natrijev benzoat in naravna aroma pomaranče (vsebuje olje pomaranč in maltodekstrin).

Izgled zdravila Diflucan 10 mg/ml in 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo in vsebina pakiranja

Za 60 ml plastenko:

- Diflucan 10 mg/ml in 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo je suh, bel do belkast prašek. Ko se prašku doda voda (kot je navedeno v navodilu za zdravstvene delavce) nastane suspenzija z okusom po pomarančah, ki vsebuje 10 mg oziroma 40 mg flukonazola na ml.
- V vsaki plastenki z mešanico praška in vode dobimo 35 ml suspenzije.
- Da bi lahko namerili pravilen odmerek je lahko dodana 5 ml merilna žlička in/ali 5 ml z merilom opremljena brizga z nastavkom za vstavljanje plastenke.

Za 175 ml plastenko:

- Diflucan 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo je suh, bel do belkast prašek. Ko se prašku doda voda (kot je navedeno v navodilu za zdravstvene delavce) nastane suspenzija z okusom po pomarančah, ki vsebuje 10 mg flukonazola na ml.
- V vsaki plastenki z mešanico praška in vode dobimo 100 ml suspenzije.
- Da bi lahko namerili pravilen odmerek je dodana merilna skodelica.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}
[Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo suspenzije:

Po rekonstituciji boste dobili belo do belkasto rekonstituirano suspenzijo z oksuom po pomarančah.

Za 60 ml platenko:

1. Rahlo potrkajte po platenki, da se prašek razrahlja.
2. Dodajte majhno količino vode brez mehurčkov in močno stresajte. Dodajte vodo do ravni, ki je označena na platenki (to ustreza dodatku 24 ml vode).
3. Temeljito stresajte 1 do 2 minuti, da dobite homogeno suspenzijo.
4. Na etiketo platenke zapišite datum preteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni). Neuporabljene suspenzije ne smete uporabljati po tem datumu in jo je treba vrniti vašemu farmacevtu.

Za 175 ml platenko:

1. Rahlo potrkajte po platenki, da se prašek razrahlja.
2. Odmerite 66 ml vode brez mehurčkov in vodo dodajte v platenko.
3. Temeljito stresajte 1 do 2 minuti, da dobite homogeno suspenzijo.
4. Na etiketo platenke zapišite datum preteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni). Neuporabljene suspenzije ne smete uporabljati po tem datumu in jo je treba vrniti vašemu farmacevtu.

NAVODILO ZA UPORABO

Diflucan in povezana imena (glejte dodatek I) 2 mg/ml raztopina za infundiranje [glejte dodatek I – Izpolni država članica] flukonazol

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diflucan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Diflucan
3. Kako se zdravilo Diflucan daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diflucan
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIFLUCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Diflucan je zdravilo iz skupine zdravil, imenovanih protiglivična zdravila. Zdravilna učinkovina je flukonazol.

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo glivice, lahko pa se uporablja tudi za preprečevanje okužbe s kandido. Najpogostejši vzrok glivičnih okužb je kvasovka z imenom *kandida*.

Odrasli

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih
- Kokcidioidomikoza – bolezen bronhopulmonalnega sistema
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Glivična okužba sluznice – okužba ustne sluznice, žrela in bolečine v ustih zaradi ustne proteze

Zdravilo Diflucan vam je bilo lahko predpisano tudi za to:

- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa
- da bi preprečili ponovitev okužbe sluznic
- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslabljen in ne deluje ustrezno)

Otroci in mladostniki (stari od 0 do 17 let)

To zdravilo vam je zdravnik lahko predpisal za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb:

- Glivična okužba sluznice – okužbo ustne sluznice ali grla
- Okužbe, povzročene s *kandido*, ugotovljene v krvnem obtoku, telesnih organih (npr. srce, pljuča) ali sečilih
- Kriptokokni meningitis – glivična okužba v možganih

Zdravilo Diflucan vam je zdravnik lahko predpisal tudi za to:

- da bi preprečili, da bi pri vas prišlo do okužbe, ki jo povzroča *kandida* (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)
- da bi preprečili ponovitev kriptokoknega meningitisa

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE DOBILI ZDRAVILO DIFLUCAN

Z zdravilom Diflucan se ne smete zdraviti če

- ste alergični (preobčutljivi) na flukonazol, druga zdravila, ki ste jih jemali za zdravljenje glivičnih okužb ali katerokoli drugo sestavino zdravila Diflucan. Simptomi lahko vključujejo srbenje, pordečitev kože ali težave z dihanjem.
- jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminska zdravila za zdravljenje alergij)
- jemljete cisaprid (uporablja se pri težavah z želodcem)
- jemljete pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih obolenj)
- jemljete kinidin (uporablja se za zdravljenje srčnih aritmij)
- jemljete eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diflucan

Povejte svojemu zdravniku, če

- imate težave z jetri ali ledvicami
- imate obolenje srca, vključno s težavami s srčnim ritmom
- so koncentracije kalija, kalcija ali magnezija v vaši krvi nenormalne
- imate hude kožne reakcije (srbenje, pordelost kože ali težave z dihanjem).

Jemanje drugih zdravil

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če jemljete astemizol, terfenadin (antihistaminik za zdravljenje alergij), cisaprid (uporablja se za bolečine v trebuhu), pimoizid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni), kinidin (uporablja se za zdravljenje srčne aritmije) ali eritromicin (antibiotik za zdravljenje okužb), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Diflucan (glejte poglavje: »Ne uporabljajte zdravila Diflucan če«).

Obstaja nekaj zdravil, pri katerih lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Diflucan. Poskrbite za to, da bo vaš zdravnik vedel, če jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- rifampicin ali rifabutin (antibiotiki za zdravljenje okužb)
- alfentanil, fentanil (uporabljata se kot anestetika)
- amitriptilin, nortriptilin (uporabljata se kot antidepresiva)
- amfotericin B, vorikonazol (protiglivični zdravili)
- zdravila, ki redčijo kri, da preprečijo nastajanje krvnih strdkov (varfarin ali podobna zdravila)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ali podobna zdravila), ki se uporabljajo kot uspavala ali za zdravljenje tesnobe

- karbamazepin, fenitoin (uporabljata se za zdravljenje konvulzij (napadi podobni epileptičnim))
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin in losartan (za zdravljenje hipertenzije - visokega krvnega tlaka)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ali takrolimus (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)
- ciklofosfamid, alkaloidi vinke (vinkristin, vinblastin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj
- halofantrin (uporablja se za zdravljenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin in fluvastatin ali podobna zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni holesterola
- metadon (uporablja se pri bolečinah)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- peroralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin, znan tudi kot AZT; sakvinavir (uporablja se pri bolnikih, okuženih z virusom HIV)
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni kot so klorpropamid, glibenklamid, glipizid ali tolbutamid
- teofilin (uporablja se za obvladovanje astme)
- vitamin A (prehransko dopolnilo)

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, poskušate zanositi, ali dojite, vaš zdravnik pa bo odločil, ali smete prejeti zdravilo Diflucan.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavijo omotica ali konvulzije (napadi podobni epileptičnim).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diflucan

To zdravilo vsebuje 0,154 mmolov natrija v enem ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovano količino natrija.

3. KAKO SE ZDRAVILO DIFLUCAN DAJE

To zdravilo vam bo dal vaš zdravnik ali medicinska sestra v obliki počasnega injiciranja (infuzije) v vašo veno. Zdravilo Diflucan je na voljo v obliki raztopine. Raztopine ni treba dodatno redčiti. Več podatkov za zdravstvene delavce je navedenih v poglavju na koncu navodila za uporabo.

Običajni odmerki tega zdravila za različne okužbe so navedeni spodaj. Preverite s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro, če ne veste natančno čemu prejimate zdravilo Diflucan.

Odrasli

Obolenje	Odmerek
Za zdravljenje kriptokoknega meningitisa	400 mg prvi dan, nato 200 do 400 mg enkrat na dan v obdobju 6 do 8 tednov ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa	200 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje kokcidioidomikoze	200 do 400 mg enkrat na dan od 11 do 24 mesecev ali dlje, če je potrebno. Včasih se odmerki povečajo na do 800 mg
Za zdravljenje notranjih glivičnih okužb, ki jih je povzročila <i>kandida</i>	800 mg prvi dan, nato 400 mg enkrat na dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje okužb sluznice ust, grla in bolečine v ustih zaradi zobne proteze	200 mg do 400 mg prvi dan, nato 100 mg do 200 mg, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za zdravljenje glivičnih okužb sluznic – odmerek je odvisen od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	50 mg do 400 mg enkrat na dan, 7 do 30 dni, dokler vam zdravnik ne naroči, da z zdravljenjem prenehajte
Za preprečitev ponovitve okužbe sluznice ustne votline in grla	100 mg do 200 mg enkrat na dan, ali 200 mg 3-krat na teden, dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili
Za preprečitev okužbe, ki jo povzroča <i>kandida</i> (v primeru, da je vaš imunski sistem oslavljen in ne deluje ustrezno)	200 do 400 mg enkrat na dan dokler pri vas obstaja nevarnost, da bi se lahko okužili

Mladostniki v starosti od 12 do 17 let

Držite se odmerka, ki ga je predpisal vaš zdravnik (bodisi da gre za odmerjanje, ki velja za odrasle ali za otroke).

Otroci stari do 11 let

Največji odmerek za otroke je 400 mg na dan.

Odmerek bo temeljil na otrokovi telesni masi v kilogramih.

Obolenje	Dnevni odmerek
S <i>kandido</i> povzročene glivične okužbe sluznic in okužbe grla – odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje izraženosti okužbe in od tega, na katerem mestu se okužba nahaja	3 mg na kg telesne mase (prvi dan se lahko uporabi 6 mg na kg telesne mase)
Kriptokokni meningitis ali notranje glivične okužbe, ki jih povzroči <i>kandida</i>	6 mg do 12 mg na kg telesne mase
Da bi preprečili, da bi se otroci okužili s <i>kandido</i> (v primeru, da njihov imunski sistem ne deluje ustrezno)	3 mg do 12 mg na kg telesne mase

Uporaba pri otrocih v starosti od 0 do 4 tedne

Uporaba pri otrocih v starosti od 3 do 4 tedne:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsaka dva dneva. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 48 ur.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 tedna:

Enak odmerek, kot je naveden zgoraj, vendar se ga uporabi enkrat na vsake tri dneve. Največji odmerek je 12 mg na kg telesne mase vsakih 72 ur.

Zdravniki včasih predpišejo odmerke, ki se razlikujejo od navedenih. Pri uporabi zdravila Diflucan natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Starejši bolniki

Uporabiti je treba običajen odmerek za odrasle, razen če imate težave z delovanjem ledvic.

Bolniki s težavami v delovanju ledvic

Vaš zdravnik lahko odmerek spremeni glede na delovanje vaših ledvic.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Diflucan, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morebiti prejeli prevelik odmerek zdravila Diflucan, to nemudoma povejte svojemu zdravniku ali medicinski sestri. Simptomi morebitnega prevelikega odmerjanja so lahko stanja, ko slišite, vidite, občutite in si zamišljate stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije in paranooidno obnašanje).

Če so vam pozabili dati odmerek zdravila Diflucan

Ker boste to zdravilo prejeli pod skrbnim zdravniškim nadzorom, je malo verjetno, da bi odmerek izpustili. Vendar pa v primeru, da mislite, da odmerka niste prejeli, to povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diflucan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri majhnem številu ljudi pride do pojava **alergijskih reakcij**, čeprav so resne alergijske reakcije redke. Če pri vas pride do pojava katerega izmed spodaj navedenih simptomov, **to brez odlašanja povejte svojemu zdravniku**.

- nenadno sopenje, težave pri dihanju ali stiskanje v prsnem košu
- otekanje vek, obraza ali ustnic
- srbenje po vsem telesu, pordečitev kože ali srbeče rdeče lise na njej
- kožni izpuščaji
- hude kožne reakcije kot na primer izpuščaj, ki povzroči nastajanje mehurjev (to lahko prizadene ustno votlino in jezik).

Zdravilo Diflucan lahko vpliva na vaša jetra. Simptomi težav z jetri so naslednji:

- utrujenost
- izguba apetita
- bruhanje
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica).

Če opazite kaj od naštetega, prenehajte z jemanjem zdravila Diflucan in **nemudoma obvestite svojega zdravnika**.

Drugi neželeni učinki:

Poleg tega, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogosti neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 100 so navedeni spodaj:

- glavobol
- nelagodje v trebuhu, driska, občutek slabosti, bruhanje
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter
- kožni izpuščaji

Občasni neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 1.000 so navedeni spodaj:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar je koža lahko bleda, pride pa lahko tudi do oslabelosti ali zasoplosti
- zmanjšan apetit
- nespečnost, občutek zaspanosti
- napadi, podobni epileptičnim, omotica, občutek vrtenja, ščemenje, zbadanje ali odrevenelost, spremembe v zaznavanju okusa
- zaprtje, težave s prebavo, vetrovi, suha usta
- bolečine v mišicah
- okvara jeter in porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- gnojni mehurčki, pojavljanje mehurjev (koprivnica), srbenje, povečano znojenje
- utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Redki neželeni učinki, ki prizadenejo 1 do 10 uporabnikov izmed 10.000 so navedeni spodaj:

- število belih krvnih celic, ki pomagajo pri obrambi proti okužbam, in krvnih celic, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitev, je manjše od normalnega
- rdeča ali škrlatna obarvanost kože, kar je lahko posledica majhnega števila krvnih ploščic, spremembe pri drugih krvnih celicah
- spremembe v kemijski sestavi krvi (visoke ravni holesterola in maščob v krvi)
- tresavica
- nizka koncentracija kalija v krvi
- nenormalen elektrokardiogram (EKG), spremembe v hitrosti srčnega utripa ali pri ritmu delovanja srca
- odpoved delovanja jeter
- alergijske reakcije (včasih hude), vključno z obsežnimi mehurjastimi izpuščaji in luščenjem kože, hude kožne reakcije, otekanje ustnic ali obraza
- izpadanje las

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIFLUCAN

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diflucan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini pod “Uporabno do:”. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Steklene vial: Ne zamrzujte.
- Plastificirane vrečke iz PVC: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. To zdravilo je za enkratno uporabo. Po tem, ko je bilo enkrat odprto, je treba vso neporabljeno infuzijsko raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diflucan

- Zdravilna učinkovina je flukonazol.
- En ml vsebuje 2 mg flukonazola.
- Pomožne snovi so: natrijev klorid, voda za injekcije in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Diflucan in vsebina pakiranja

- Zdravilo Diflucan je bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.
- Na voljo je bodisi v stekleni viali, ki vsebuje skupno 50 mg, 100 mg, 200 mg ali 400 mg flukonazola ali pa v 1, 5, 10 in 20 plastificirani(h) vrečki(ah) iz PVC, ki vsebujejo skupno 200 mg ali 400 mg flukonazola. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}
[Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Intravensko infuzijo je treba dati s hitrostjo, ki ne presega 10 ml/minuto. Zdravilo Diflucan je raztopljen v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0.9%) za infundiranje, pri čemer vsakih 200 mg (100 ml steklenička) vsebuje 15 mmolov Na⁺ kot Cl⁻ ionov. Ker je zdravilo Diflucan na voljo v obliki razredčene raztopine natrijevega klorida, je treba pri bolnikih, pri katerih so potrebne omejitve vnosa natrija ali tekočin, pozornost nameniti hitrosti dajanja tekočine.

Flukonazol intravenska infuzija je združljiva z naslednjimi raztopinami za dajanje:

- a) 5 % in 20 % dekstroza
- b) Ringerjeva raztopina
- c) Hartmannova raztopina
- d) Kalijev klorid v dekstrozi
- e) 4,2 % in 5 % natrijev bikarbonat
- f) 3,5 % aminozin
- g) Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (6,36 % raztopina za interperitonealno dializo)

Flukonazol se lahko infundira s katero od omenjenih tekočin po obstoječi liniji. Čeprav posebnih inkompatibilnosti niso zabeležili, pa mešanje s katerikoli drugim zdravilom pred infundiranjem ni priporočljivo.

Raztopina za infundiranje je samo za enkratno uporabo.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj. Če se jih ne uporabi takoj, je za obdobje med uporabo in stanje pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 ° C, razen če razredčevanje ni potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčevanje je treba opraviti v aseptičnih razmerah. Raztopino je treba pred uporabo pregledati, da bi ugotovili morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Raztopino se lahko uporabi le, če je bistra in brez delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.