

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml za uporabo pripravljene (rekonstituirane) suspenzije vsebuje 40 mg flukonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 0,55 g saharoze in 2,38 mg natrijevega benzoata 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 indicirano pri odraslih 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, 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 ali ponavljajoče; 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 (onihomikoza)* kadar druga zdravila ne veljajo za primerna.

Zdravilo Diflucan je indicirano pri odraslih za profilakso:

- ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev.
- ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev.
- za zmanjšanje pogostnosti pojavljanja ponavljajočih se vaginalnih kandidoz (4 ali več epizod na leto).

- preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot na primer pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji, ki dobivajo kemoterapije, ali pri bolnikih, ki prejema presadke krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Diflucan je indicirano pri novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih, starih 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 velikim tveganjem za ponovitev (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.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil.

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 enkrat na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri življenjsko ogrožajočih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem ponovitve.	200 mg enkrat na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan.
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg enkrat na dan	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 enkrat 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 jih je 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 enkrat 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 enkrat 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.
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg enkrat na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg enkrat na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg enkrat na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja, odvisno od izrazitosti okužbe, kot tudi od prisotne oslabeledosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 mg do 200 mg enkrat 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 enkrat 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	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, <i>tinea pedis</i> lahko zahteva 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> (<i>onihomikoza</i>)	150 mg enkrat na teden	Zdravljenje je treba nadaljevati dokler okuženega nohta ne preraste zdrav noht. 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 enkrat na dan	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 1.000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvara ledvic

Zdravilo Diflucan se pretežno izloča v urin kot nespremenjena učinkovina. Pri zdravljenju z enkratnim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno s pediatrično populacijo), ki imajo okvarjeno delovanje ledvic in dobivajo večkratne odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, ki temelji na priporočenem dnevnem odmerku 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 hemodialize)	50 %
Hemodializa	100 % po vsaki hemodializi

Bolniki na hemodializi morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki hemodializi; 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 okvarjenim 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 okvarjenim delovanjem ledvic glejte odmerjanje pri "Okvara ledvic". Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z insuficienco ledvic niso raziskovali (za novorojenčke, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte spodaj).

Dojenčki, malčki in otroci (stari od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg enkrat 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 enkrat na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja.
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z velikim tveganjem za ponovitve	Odmerek: 6 mg/kg enkrat na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja.
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg enkrat na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih).

Mladostniki (stari od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo glede na telesno maso in pubertetni razvoj ocenil, 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 nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) nujno, mora biti odmerjanje enako kot pri odraslih.

Novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi.

Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov, ki podpirajo tak način odmerjanja pri novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

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

Način uporabe

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo peroralno (kapsule in prašek za peroralno suspenzijo) ali v obliki intravenske infuzije (raztopina za infundiranje), pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni treba spreminjati.

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na starost, telesno maso in odmere. Kapsule niso prirejene za uporabo pri dojenčkih in majhnih otrocih. Na voljo so peroralne tekoče farmacevtske oblike flukonazola, ki so primernejše za uporabo pri tej populaciji.

Zdravilo Diflucan lahko uporabljamo s hrano ali brez nje.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Po rekonstituciji nastane za uporabo pripravljena bela do belkasta suspenzija z okusom po pomarančah.

Za preračun odmerka praška za peroralno suspenzijo iz mg/ml v ml/kg telesne mase (TM), za pediatrične bolnike, glejte poglavje 6.6.

Za odrasle bolnike potrebni odmerek v ml izračunajte na podlagi priporočenega odmerjanja v mg in glede na jakost zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 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 na drugih mestih (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 *parakocidioidomikoza*, *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).

Insuficienca nadledvične žleze

Znano je, da ketokonazol povzroča insuficienco nadledvične žleze in to se lahko, čeprav so to redko opazili, nanaša tudi na flukonazol. Za insuficienco nadledvične žleze, povezano s sočasnim zdravljenjem s prednizonom, glejte poglavje 4.5, podpoglavje **Vpliv flukonazola na druga zdravila**.

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 niso opazili očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom,

trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika. Hepatotoksičnost flukonazola je bila po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna.

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, vključno s flukonazolom, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Flukonazol povzroči podaljšanje intervala QT preko zavrtja toka v kalijevih kanalčkih, ki prevajajo tok ionov K^+ učinkoviteje v celico kot iz nje (I_{Kr}). Z drugimi zdravili povzročeno podaljšanje intervala QT (npr. z amiodaronom) je lahko večje zaradi zavrtja citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Diflucan, so med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisali zelo redke primere podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več sočasnimi dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku. Bolniki s hipokaliemijo in napredovalim srčnim popuščanjem imajo povečano tveganje za nastanek življenjsko ogrožajočih ventrikularnih aritmij in *torsades de pointes*.

Zdravilo Diflucan je treba pri bolnikih s 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

Ugotovili so, da halofantrin v priporočenem odmerku 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. Poročali so o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Bolniki z AIDS-om 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 s flukonazolom prekiniti, če se pojavijo bulozne spremembe ali multiformni eritem.

Preobčutljivost

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

Citokrom P450

Flukonazol je zmeren zaviralec CYP2C9 in CYP3A4. Flukonazol je tudi močan zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Diflucan dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo preko 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 skrbno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kandidoza

Študije so pokazale naraščajočo prevalenco okužb z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*. Te so pogosto naravno odporne (npr. *C. krusei* in *C. auris*) ali kažejo zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Pri takih okužbah bo v primeru neučinkovitosti zdravljenja morda potrebno

drugačno protiglivično zdravljenje. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, zato svetujemo, naj upoštevajo prevalenco odpornosti na flukonazol pri različnih vrstah *Candida*.

Pomožne snovi

Diflucan prašek za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze in primanjkljajem saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Odmerki po 10 ml vsebujejo 5,5 g ali več sladkorja. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Če jemljete zdravilo več kot dva tedna, lahko škoduje zobem.

Zdravilo Diflucan prašek za peroralno suspenzijo vsebuje natrijev benzoat. To zdravilo vsebuje 83 mg natrijevega benzoata v plastenki s prostornino 60 ml, kar je enako 2,38 mg/ml.

Natrijev benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Rekonstituirano zdravilo Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20 ml (največji priporočeni odmerek), kar v bistvu pomeni 'brez 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*. 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: Zaradi pojava resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, sočasno zdravljenih z azolskimi antimikotiki in terfenadinom, so izvedli študije interakcij. 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 flukonazola v odmerku 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 s terfenadinom uporabljajo flukonazol v odmerkih, manjših od 400 mg, je treba skrbno 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*, 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*, 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 kardiotoksičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost:

Amiodaron: Sočasna uporaba flukonazola z amiodaronom lahko poveča podaljšanje intervala QT. Če je sočasna uporaba flukonazola in amiodarona nujna, je potrebna previdnost, zlasti pri večjih odmerkih flukonazola (800 mg).

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

Hidroklorotiazid: V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja je sočasno dajanje večkratnih odmerkov hidroklorotiazida zdravim prostovoljcem, ki so prejeli flukonazol, za 40 % zvečalo koncentracijo flukonazola v plazmi. Učinek te velikosti ne bi smel zahtevati spremembe v odmerjanju flukonazola pri osebah, ki sočasno prejemajo diuretike.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je zmeren zaviralec izoencimov 2C9 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Flukonazol je prav tako močan zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo preko CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba skrbno 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).

Abrocitinib: Flukonazol (zaviralec CYP2C19, 2C9 in 3A4) je povečal izpostavljenost aktivnemu delu abrocitiniba za 155 %. Pri sočasni uporabi s flukonazolom je potrebno prilagoditi odmerek abrocitiniba, kot je opisano v informacijah o zdravilu za abrocitinib.

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila 2-kratno povečala, verjetno zaradi zaviranja CYP3A4.

Morda bo treba prilagoditi odmerek 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 *Aspergillus fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni) v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa, tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zaviranja presnove varfarina preko CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega ali indandionskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba skrbno spremljati protrombinski čas. Morda bo treba prilagoditi odmerek antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratko 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 za 3,7-krat in razpolovni čas za 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 za 4,4-krat in razpolovni čas za 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opazili okrepljene in dlje 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. Glede na meritve koncentracije in učinka bo morda treba prilagoditi odmerek karbamazepina.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo preko 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 bo morda 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: Poročali so o enem smrtnem primeru zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola. 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. Morda bo treba prilagoditi odmerek fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rhabdomiolize se poveča (v odvisnosti od odmerka), če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali preko CYP2C9 (npr. fluvastatin (zmanjšana presnova statina v jetrih)). 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 uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prekiniti. Potrebni so lahko manjši odmerki zaviralcev reduktaze HMG-CoA, kot je opisano v informacijah o zdravilu za statine.

Ibrutinib: Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, povečajo plazemske koncentracije ibrutiniba in lahko povečajo tveganje za pojav toksičnih učinkov. Če se tej kombinaciji ni mogoče izogniti, je treba v

času jemanja zaviralca CYP3A4 odmerek ibrutiniba zmanjšati na 280 mg enkrat na dan (dve kapsuli) in bolnika skrbno klinično nadzorovati.

Ivakaftor (samostojno ali v kombinaciji z zdravili iz iste terapevtske skupine): Sočasna uporaba ivakaftorja, spodbujevalca cistično fibroznega transmembranskega regulatorja prevodnosti (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), je za 3-krat povečala izpostavljenost ivakaftorju in za 1,9-krat hidrosimetil-ivakaftorju (M1). Odmerek ivakaftorja (samostojno ali v kombinaciji) je treba zmanjšati, kot je opisano v informacijah o zdravilu za ivakaftor (samostojno ali v kombinaciji).

Olaparib: Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, povečajo plazemske koncentracije olapariba; sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se tej kombinaciji ni mogoče izogniti, je treba odmerek olapariba omejiti na 200 mg dvakrat na dan.

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. To kombinacijo je mogoče uporabiti ob zmanjšanju odmerka ciklosporina glede na njegovo koncentracijo.

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

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zaviranjem 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 zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa. 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.

Lurasidon: Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, lahko povečajo plazemske koncentracije lurasidona. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek lurasidona, kot je opisano v informacijah o zdravilu za lurasidon.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Morda bo treba prilagoditi odmerek 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 racemnega ibuprofena samega.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo preko CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje glede pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Morda bo treba prilagoditi odmerek 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 %. Da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina, je treba med sočasno uporabo preverjati koncentracije fenitoina v serumu.

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 skorje nadledvične žleze. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience skorje nadledvične žleze.

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

Sakvinavir: Zaradi zaviranja presnove sakvinavirja preko CYP3A4 v jetrih in zaviranja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirjem/ritonavirjem niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Morda bo treba prilagoditi odmerek 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 odmerka 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.

Tofacitinib: Izpostavljenost tofacitinibu je povečana, kadar se ta uporablja sočasno z zdravili, ki so zmerni zaviralci CYP3A4 in močni zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol). Zato je priporočljivo, da se pri uporabi kombinacij s temi zdravili odmerek tofacitiniba zmanjša na 5 mg enkrat na dan.

Tolvaptan: Izpostavljenost tolvaptanu se pomembno poveča (AUC za 200 %; C_{max} za 80 %), kadar se tolvaptan, substrat CYP3A4, daje sočasno s flukonazolom, zmernim zaviralcem CYP3A4. Pri tem obstaja tveganje za znatno povečanje neželenih učinkov, še zlasti pomembni so diureza, dehidracija in akutna ledvična odpoved. V primeru sočasne uporabe je treba odmerek tolvaptana zmanjšati, kot je opisano v informacijah o zdravilu za tolvaptan. Bolnika je treba pogosto spremljati glede morebitnih neželenih učinkov, povezanih s tolvaptanom.

Vinka alkaloidi: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije vinka alkaloidov (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, CYP2C19 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola (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 za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšanege odmerka in/ali pogostosti dajanja vorikonazola in flukonazola, 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 % zmanjšanege 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. Morda bo treba zmanjšati odmere zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1.200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 800 mg 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 povečala 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

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnico obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Po zdravljenju z enkratnim odmerkom se priporoča enotedensko obdobje izpiranja (ki ustreza 5–6 razpolovnim dobam) pred zanositvijo (glejte poglavje 5.2).

Pri daljših ciklih zdravljenja je pri ženskah v rodni dobi smiselno razmisliti o ustrezni kontracepciji v celotnem obdobju zdravljenja in še en teden po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Opazovalne študije kažejo na povečano tveganje spontanega splava pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom v prvem in/ali drugem trimesečju, v primerjavi z ženskami, ki niso bile zdravljene s flukonazolom ali so bile v istem obdobju zdravljene z azoli za lokalno uporabo.

Podatki pri več tisoč nosečnicah, zdravljenih s kumulativnim odmerkom ≤ 150 mg flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti, ne kažejo zvečanja celokupnega tveganja za malformacije ploda. V eni obsežni opazovalni kohortni študiji je bila izpostavljenost peroralnemu flukonazolu v prvem trimesečju povezana z majhnim zvečanjem tveganja za malformacije mišično-skeletnega sistema, ki je ustrezalo približno 1 dodatnemu primeru na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki ≤ 450 mg, v primerjavi z ženskami, ki so se zdravile s topikalnimi azoli, in približno 4 dodatnim primerom na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki nad 450 mg. Prilagojeno relativno tveganje je znašalo 1,29 (95 % IZ od 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralni odmerki flukonazola in 1,98 (95 % IZ od 1,23 do 3,17) za odmerke flukonazola, večje od 450 mg.

Rezultati razpoložljivih epidemioloških študij o srčnih malformacijah pri uporabi flukonazola med nosečnostjo niso konsistentni. Vendar je pri metaanalizi petih opazovalnih študij, v katere je bilo vključenih več tisoč nosečnic, izpostavljenih flukonazolu v prvem trimesečju, ugotovljeno 1,8- do 2-kratno povečanje tveganja za srčne malformacije v primerjavi z neuporabo flukonazola in/ali lokalno uporabo azolov.

V poročilih o prijavljenih primerih je opisan vzorec prirojenih okvar pri dojenčkih, katerih matere so tri mesece ali več med nosečnostjo prejemale flukonazol v velikih odmerkih (od 400 do 800 mg/dan) pri zdravljenju kokcidioidomikoze. Prirojene okvare pri teh dojenčkih vključujejo brahicefalijo, displazijo ušes, povečano sprednjo fontanelo, upognjenost stegenice in radiohumeralno sinostozo. Vzročna povezava med uporabo flukonazola in temi prirojenimi okvarami je negotova.

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

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

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so podobne tistim v plazmi (glejte poglavje 5.2). Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratnem odmerku 150 mg flukonazola. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo. Upoštevati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja, klinično potrebo matere po zdravlilu Diflucan ter morebitne neželene učinke na dojenega otroka zaradi zdravila Diflucan ali osnovne bolezni matere.

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 vplivu zdravila Diflucan na sposobnost vožnje in upravljanja 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 naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V povezavi z zdravljenjem s flukonazolom so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), 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.

Med zdravljenjem z zdravilom Diflucan so opažali in poročali o naslednjih neželenih učinkih, 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaksija	
Presnovne in prehranske		zmanjšan apetit	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija,	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
motnje			hipokaliemija	
Psihiatrične motnje		somnolenca, nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	tremor	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica		
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), ekfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura		

* vključno s fiksiranim izpuščajem zaradi zdravila

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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Diflucan. Poročali so o sočasnih halucinacijah in paranoidnem vedenju.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Ugotovili so, da flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerku 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.

JAZMP-IA/072/G (IA/1396/G)-08.02.2024

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 klinično običajnim vrstam rodu *Candida* (vključno z *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje zmanjšano občutljivost na flukonazol, medtem ko sta *C. krusei* in *C. auris* odporni na flukonazol. Vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in epidemiološka mejna vrednost (ECOFF – Epidemiological Cut-Off) flukonazola za *C. guilliermondii* so višje od vrednosti za *C. albicans*.

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*.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V študijah na živalih obstaja korelacija med vrednostmi MIK in učinkovitostjo pri eksperimentalnih mikozah, povzročenih 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 ustni votlini, 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 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, kar neugodno vpliva na *in vivo* in klinično učinkovitost.

Najpogosteje zaznan mehanizem za razvoj odpornosti pri običajno občutljivih vrstah rodu *Candida* vključuje tarčne encime azolov, ki so odgovorni za biosintezo ergosterola. Odpornost je lahko posledica mutacije, povečanega nastajanja encima, mehanizmov aktivnega odstranjevanja učinkovine z iztočno črpalko ali razvoj kompenzatornih presnovnih poti.

Poročali so o primerih superinfekcije z vrstami rodu *Candida* in imajo pogosto naravno zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*) ali so odporne nanj (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Pri takih okužbah je morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje. Pri nekaterih intrinzično odpornih (*C. krusei*) ali pojavljajočih se (*C. auris*) vrstah rodu *Candida* mehanizmi odpornosti še niso v celoti pojasnjeni.

EUCAST mejne koncentracije

Na podlagi 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 rationale document (2020)-verzija 3; Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila, Protiglivične učinkovine, Tabele mejnih koncentracij za interpretacijo MIK, verzija 10.0, veljavnost od 4. 2. 2020). Vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na podlagi PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogosteje povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije ($S \leq R >$) v mg/l						Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A $S \leq R >$ v mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na podlagi 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.

* = Celotna vrsta *C. glabrata* je v kategoriji I. Vrednosti MIK proti *C. glabrata* je treba interpretirati kot odporne, kadar so višje od 16 mg/ml. S kategorijo občutljivosti ($\leq 0,001$ mg/l) se izognemo napačni klasifikaciji sevov "I" kot sevov "S". I - občutljiv, povečana izpostavljenost: mikroorganizem je razvrščen kot "občutljiv, povečana izpostavljenost", ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja, ker je izpostavljenost učinkovini povečana zaradi prilagajanja režima odmerjanja ali zaradi koncentracije učinkovine na mestu okužbe.

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 peroralno absorpcijo. 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 polnilnega 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 izloči v urin v spremenjeni obliki. Flukonazol je zmeren zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi močan zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice, pri čemer se približno 80 % uporabljenega odmerka 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, (GFR < 20 ml/min) se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je treba zmanjšati odmerek. 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 med dojenjem

V farmakokinetični študiji so pri desetih doječih materah, ki so začasno ali trajno prenehale dojiti svoje dojenčke, 48 ur ocenjevali koncentracije flukonazola v plazmi in materinem mleku po enkratnem odmerku 150 mg zdravila Diflucan. V materinem mleku so zaznali flukonazol v povprečni koncentraciji, ki je znašala približno 98 % koncentracije v materini plazmi. Povprečna vrednost največje koncentracije v materinem mleku je bila 2,61 mg/l 5,2 uri po odmerku. Ocenjeni dnevni odmerek flukonazola, ki ga je dojenček prejel z materinim mlekom (ob upoštevanju povprečne količine zaužitega mleka 150 ml/kg/dan), je na podlagi povprečne vrednosti največje koncentracije v mleku znašal 0,39 mg/kg/dan, kar je približno 40 % priporočenega odmerka za novorojenčke (stare < 2 tedna) ali 13 % priporočenega odmerka za dojenčke pri kandidozi sluznic.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili pri 113 pediatričnih bolnikih iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji enkratnega odmerka, 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 pri otrocih, starih 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 enkratnem 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 enkratnem 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 kg). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; 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 enkratni 50 mg peroralni 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. Zato se zdi, da so spremembe v porazdelitvi 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 izpostavljenostih, ki so znatno presegle izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje na 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 priporočenega odmerka za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Mutagenost

Pri preskušanju mutagenosti so ugotovili, da je flukonazol s presnovno aktivacijo ali brez nje negativen pri 4 sevih *Salmonella typhimurium* in pri sistemu mišjega limfoma L5178Y. Citogenetske študije *in vivo* (celice kostnega mozga glodalcev po peroralni administraciji flukonazola) ter *in vitro* (človeški limfociti, izpostavljeni flukonazolu v odmerku 1.000 µg/ml) niso pokazale znakov kromosomskih mutacij.

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 več so opazili povečanje 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 intravenskih odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg 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; to je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takih hormonskih sprememb niso opazili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
titanov dioksid (E171)
ksantanski gumi (E415)
natrijev citrat
citronska kislina, brezvodna

natrijev benzoat (E211)
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 36 mesecev.

Rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni.

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

60 ml plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE), opremljena bodisi s plastično, za otroke varno zaporko, bodisi z aluminijasto zaporko z navojem, v kateri se nahaja bel do belkast prašek za peroralno suspenzijo, iz katerega po rekonstituciji nastane bela do belkasta suspenzija z okusom po pomarančah.

Plastenka s prostornino 60 ml vsebuje 24,4 g praška za peroralno suspenzijo. Po rekonstituciji volumen suspenzije znaša 35 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

60 ml plastenki je dodana 5 ml graduirana brizga za peroralno dajanje z nastavkom, ki se vstavi v vrat plastenke. Vsaka merilna oznaka na brizgi za peroralno dajanje ustreza povečanju za 0,2 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo:

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

Prašek za 40 mg/ml peroralno suspenzijo v plastenki s prostornino 60 ml: 35 ml suspenzije po rekonstituciji:

1. Rahlo udarite po plastenki, da se prašek razrahlja.
2. Rekonstituirajte tako, da dodate 24 ml vode. Najprej dodajte majhno količino vode brez mehurčkov in močno stresajte. Nato dodajte vodo do ravni (➔), ki je označena na plastenki (to skupno ustreza zahtevanemu dodatku 24 ml vode).
3. Močno stresajte 1 do 2 minuti, da bo suspenzija dobro premešana.
4. Po rekonstituciji bo na voljo 35 ml uporabnega volumna.
5. Na nalepko na plastenki zapišite datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 28 dni).

Navodila za uporabo:

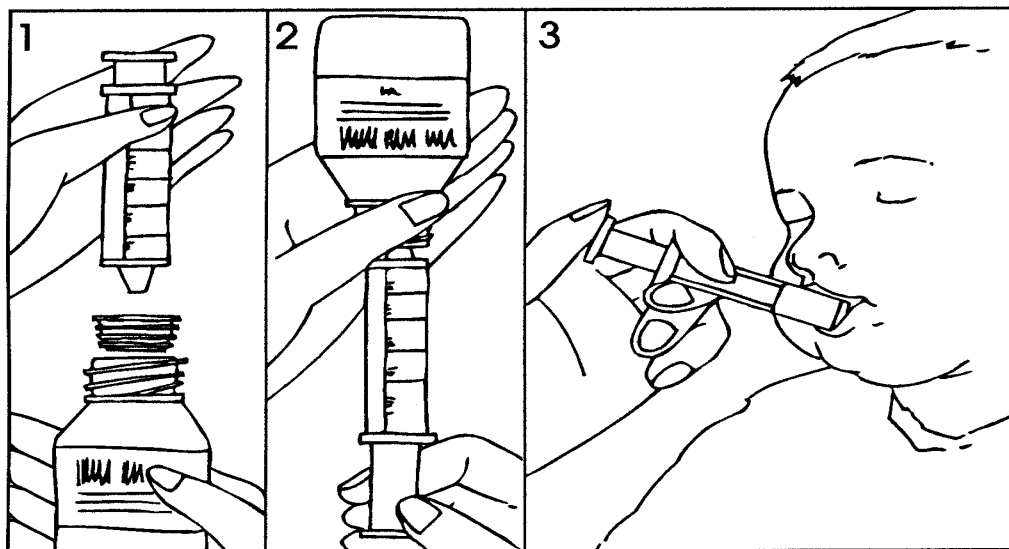
Pred vsako uporabo zaprto plastenko z rekonstituirano suspenzijo pretresite.

Navodila za uporabo brizge za peroralno dajanje:

Pripravljeno suspenzijo dobro pretresite.

1. Odprite plastenko (varnostno zaporko).

2. Vstavite nastavek in brizgo za peroralno dajanje v vrat plastenke (1, 2 – glejte sliko 1).
3. Plastenko z brizgo za peroralno dajanje obrnite tako, da bo plastenka na vrhu, in odvzemite količino suspenzije, ki jo je predpisal zdravnik (slika 2). Merilne oznake na brizgi za peroralno dajanje so navedene v ml. Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan (glejte poglavje 4.2).
4. Plastenko z vstavljenjo brizgo za peroralno dajanje obrnite pokonci in brizgo za peroralno dajanje izvlecite iz plastenke.
5. Zdravilo lahko dajemo neposredno iz brizge za peroralno dajanje v usta. Bolnik naj bo med dajanjem zdravila v vzravnem položaju. Brizgo za peroralno dajanje usmerite proti notranji strani lica; počasi iztisnite suspenzijo v bolnikova usta (slika 3).
6. Po uporabi brizge za peroralno dajanje sperite.
7. Plastenko zaprite z varnostno zaporko; nastavek bo ostal v vratu plastenke.



Preračun odmerka praška za peroralno suspenzijo iz mg/ml v ml/kg telesne mase (TM), za pediatrične bolnike:

Pri otrocih je treba zdravilo Diflucan prašek za peroralno suspenzijo odmeriti tako, da kar najbolj ustreza naslednji enačbi:

$$\text{Odmerek v ml/dan} = \frac{\text{otrokova telesna masa (kg)} * \text{predpisan odmerek (mg/kg)}}{\text{jakost zdravila (mg/ml)}}$$

Vsaka merilna oznaka na brizgi za peroralno dajanje ustreza povečanju za 0,2 ml. Za vmesne telesne mase in odmerke je zato treba potreben odmerek v ml izračunati in zaokrožiti navzgor ali navzdol do najbližje merilne oznake na brizgi za peroralno dajanje:

Na primer, otrok s telesno maso 23 kg in predpisanim odmerkom zdravila Diflucan 6 mg/kg/dan mora prejeti odmerek 138 mg/dan, kar ustreza 3,45 ml 40 mg/ml peroralne suspenzije. Odmerek se lahko zaokroži navzdol na 3,4 ml, ki je najbližja merilna oznaka na brizgi za peroralno dajanje, ki zagotovi celotni odmerek.

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan (glejte preglednico *). Uporaba zdravila Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo ni priporočljiva za telesno maso, manjšo od 15 kg. Za telesno maso, manjšo od 15 kg, je priporočljiva uporaba zdravila Diflucan 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo.

telesna masa [kg]	Odmerjanje (ustreza odmerku v ml/dan)		
	3 mg/kg/dan	6 mg/kg/dan	12 mg/kg/dan
15 kg	1,2 ml	2,2 ml	4,6 ml
20 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
25 kg	1,8 ml	3,8 ml	7,6 ml
30 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
35 kg	2,6 ml	5,2 ml	10,0 ml*
40 kg	3,0 ml	6,0 ml	10,0 ml*
50 kg	3,8 ml	7,6 ml	10,0 ml*

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
Neuporabljeno suspenzijo je treba zavreči 28 dni po rekonstituciji.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00473/115-116

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.02.2024