

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga. Poniższe ChPL, oznakowania opakowań oraz ulotki dla pacjenta są ważne od momentu wydania Decyzji Komisji.

Po wydaniu Decyzji Komisji, informacje dotyczące produktu leczniczego będą aktualizowane przez odpowiednie władze Krajów Członkowskich w porozumieniu z krajem referencyjnym. W związku z tym poniższe ChPL, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta mogą nie być aktualnymi informacjami dotyczącymi produktu leczniczego.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 149,12 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

150 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem i wieczkiem barwy turkusowej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-150” barwy czarnej. Kapsułka jest rozmiaru nr 1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 5.1):

- ostra drożdżyca pochwy w sytuacji, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające.
- drożdżakowe zapalenie żołądki i jelit, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające.

Terapię można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pojedyncza dawka 150 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Jeśli nie stwierdzono zaburzeń czynności nerek, zaleca się stosowanie zwykłej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Flukonazol jest głównie wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci. Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania w innych wskazaniach u dzieci opisano w pkt. 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować taki sam sposób dawkowania, jak u pacjentów dorosłych.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Kapsułki zawierają laktozę jednowodną, dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna. W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń

rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna. Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyna. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanył. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanyłu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanyłu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanyłu.

Amitryptylina, nortryptylina. Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam. Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększało odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia. Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid. Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna. Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus. Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus. Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus. Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan. Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon. Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon. Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności

CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna. Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutyinę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

Sakwinawir. Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika. U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka. Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A. Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol. Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC $_{\tau}$ worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna. Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna. W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótka głowa, dysplazja uszu, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kościocrost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydiodomikozы dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		bezsenność, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka	

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC J02AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii.

Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizm(y) oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym garunkiem ^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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężeń w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągnięte w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło

siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzocaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Skład kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit patentowy V (E131)

Tusz

Szelak (szkliwo), żelaza tlenek czarny, alkohol *n*-butylowy, alkohol bezwodny, woda oczyszczona, glikol propylenowy, spirytus metylowany przemysłowy, alkohol izopropylový, wodorotlenek amonu stężony, potasu wodorotlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

150 mg, kapsułki: blister PVC w folii aluminiowej lub biały matowy blister PVC/PVDC w folii aluminiowej.

Każde opakowanie zawiera 1 kapsułkę twardą.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

<{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 200 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg flukonazolu.
Substancje pomocnicze: każda kapsułka zawiera 49,70 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg flukonazolu.
Substancje pomocnicze: każda kapsułka zawiera 99,41 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu.
Substancje pomocnicze: każda kapsułka zawiera 149,12 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg flukonazolu.
Substancje pomocnicze: każda kapsułka zawiera 198,82 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

50 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy turkusowej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-50” barwy czarnej. Kapsułka jest rozmiaru nr 4.

100 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy niebieskiej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-100” w kolorze czarnym. Kapsułka jest rozmiaru nr 2.

150 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy turkusowej i wieczkiem barwy turkusowej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-150” w kolorze czarnym. Kapsułka jest rozmiaru nr 1.

200 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy purpurowej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-200” w kolorze czarnym. Kapsułka jest rozmiaru nr 0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydioidomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;

- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowego zapalenia żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające,
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat

Diflucan stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Diflucan można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

Dorośli

<u>Wskazanie</u>		<u>Dawkowanie</u>	<u>Czas trwania leczenia</u>
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg

	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów	200 mg na dobę.	Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg
Kokcydiodomikoza		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę
Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę	Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni

	- Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przetyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycza pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądki	150 mg	Pojedyncza dawka
	- Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku)	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy
Grzybice skóry	- grzybica stóp - grzybica tułowia - grzybica podudzi - drożdżycza skóry	150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę.	2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni
	- łupież pstry	300 mg do 400 mg raz na tydzień	1 do 3 tygodni
		50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni
	- grzybica paznokci (onychomikoza)	150 mg raz na tydzień	Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy, niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone

Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofilów zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .
---	--	------------------	--

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dawki zalecanej
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
Regularne dializy	100% po każdej dializie

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Diflucan podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi
- Kandydozy inwazyjne - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu	Dawka: 6 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowe u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydiodomkoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Kapsułki zawierają laktozę jednowodną, dlatego nie należy ich stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna. W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie

kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna. Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyna. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanył. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanyłu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanyłu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanyłu.

Amitryptylina, nortryptylina. Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam. Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia. Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid. Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanył. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanyłu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację

fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna. Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus. Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus. Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus. Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan. Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon. Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon. Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna. Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutyinę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

Sakwinawir. Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika. U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka. Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A. Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol. Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC $_{\tau}$ worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna. Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna. W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200

mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótka głowa, dysplazja uszu, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kościorost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydiodomikozы dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia,
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4),
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności,	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchota w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka pęcherzykowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra ogólna osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka	

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC J02AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz

korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizm(y) oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S<=R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym garunkiem ^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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężeń w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągnięte w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalanie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło

siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów. Wykresy rzeczywistych okresów półtrwania leku w fazie eliminacji w stosunku do wartości klirensu kreatyniny u 21 z 22 pacjentów z różnego stopnia niewydolnością nerek mieściły się w 95% przedziale ufności wykresów wartości przewidywanych u osób z prawidłową czynnością nerek. Wyniki te są zgodne z hipotezą, według której większe, w stosunku do młodych osobników płci męskiej, wartości parametrów farmakokinetycznych, obserwowane u osób starszych, wynikają z pogorszenia czynności nerek typowego dla osób w podeszłym wieku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Skład kapsułki

50 mg kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit patentowy V (E131)

100 mg kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Błękit patentowy V (E131)

150 mg kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit patentowy V (E131)

200 mg kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Indygokarmina (E132)

Tusz

Szelak (szkliwo), żelaza tlenek czarny, alkohol *n*-butylowy, alkohol bezwodny, woda oczyszczona, glikol propylenowy, spirytus metylowany przemysłowy, alkohol izopropylowy, wodorotlenek amonu stężony, potasu wodorotlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg i 150 mg, kapsułki: blister PVC w folii aluminiowej lub biały matowy blister PVC/PVDC w folii aluminiowej.

100 mg i 200 mg, kapsułki: blister PVC w folii aluminiowej lub biały matowy blister PVC w folii aluminiowej.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 lub 500 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/ml roztwór doustny

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 5 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: 1 ml zawiera 0,1334 g sacharozy i 0,9635 g glicerolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór o lepkości większej niż woda.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowego zapalenia żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat

Diflucan stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Diflucan można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrybiczych..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dobową dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres terapii może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

Dorośli

Wskazanie		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę	Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg
	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów	200 mg na dobę	Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg
Kokcydiodomikoza		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę

Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę	Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni
	- Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego

Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycza pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądki	150 mg	Pojedyncza dawka
	- Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku)	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy
Grzybice skóry	- grzybica stóp - grzybica tułowia - grzybica podudzi - drożdżycza skóry	150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę.	2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni
	- łupież pstry	300 mg do 400 mg raz na tydzień	1 do 3 tygodni
		50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni
- grzybica paznokci (onychomikoza)	150 mg raz na tydzień	Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy, niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone	

Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofilów zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .
---	--	------------------	--

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dawki zalecanej
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
Regularne dializy	100% po każdej dializie

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Diflucan podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi
- Kandydozy inwazyjne - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu	Dawka: 6 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że wyższy klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowe u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydioidomkoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt Diflucan roztwór doustny zawiera glicerol. Glicerol może powodować bóle głowy, rozstrój żołądka oraz biegunkę (patrz punkt 4.8).

Produkt Diflucan roztwór doustny zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg

na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna. Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyna. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności

enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanył. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanyłu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanyłu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanyłu.

Amitryptylina, nortryptylina. Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam. Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia. Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid. Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzenia miopatii lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna. Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus. Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus. Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus. Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan. Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon. Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie

AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon. Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna. Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyny.

Sakwinawir. Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika. U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczkowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka. Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A. Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol. Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC_τ worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna. Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna. W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótka głowa, dysplazja uszu, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kościorost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydioidomikozы dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt

często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchota w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórki (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczające zapalenie skóry, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i		zmęczenie, złe	

stany w miejscu podania		samopoczucie, astenia, gorączka	
-------------------------	--	---------------------------------	--

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC J02AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizm(y) oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym garunkiem ^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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągane w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Glicerol 85%
Woda oczyszczona
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Aromat wiśniowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat
Po otwarciu Dilfucan można używać maksymalnie przez 30 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie ma szczególnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego typu III o pojemności 180 ml z aluminiową nakrętką.

Do opakowania dołączona jest miarka o pojemności 20 ml.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu leczniczego, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak nietypowy zapach, zmiana barwy, widoczne w roztworze cząstki lub krystalizację.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

<{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 10 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: 0,58 g sacharozy w 1 ml sporządzonej zawiesiny.

1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 40 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: 0,55 g sacharozy w 1 ml sporządzonej zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub prawie biały proszek do sporządzania zawiesiny, tworzący po rekonstytucji białą lub prawie białą zawiesinę o smaku pomarańczowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycy pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowego zapalenia żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);

- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat

Diflucan stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Diflucan można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

Pacjenci dorośli

Wskazanie		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg
	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów	200 mg na dobę.	Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg
Kokcydiodomikoza		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę

Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę	Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni
	- Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego

Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycy pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądki	150 mg	Pojedyncza dawka
	- Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku)	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy
Grzybice skóry	- grzybica stóp - grzybica tułowia - grzybica podudzi - drożdżycy skóry	150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę.	2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni
	- łupież pstry	300 mg do 400 mg raz na tydzień 50 mg raz na dobę	1 do 3 tygodni 2 do 4 tygodni
	- grzybica paznokci (onychomikoza)	150 mg raz na tydzień	Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy, niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone

Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofilii zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .
---	--	------------------	--

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dawki zalecanej
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
Regularne dializy	100% po każdej dializie

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Diflucan podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi
- Kandydozy inwazyjne - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu	Dawka: 6 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że wyższy klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowe u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Produkt Diflucan można przyjmować niezależnie od posiłków.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji proszku w celu sporządzenia zawiesiny doustnej – patrz punkt 6.6. Po rekonstrukcji proszku powstaje biała lub prawie biała zawiesina o smaku pomarańczowym.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydiodomkoza, sporotrychoza limfatyczno-skinna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu

typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt Diflucan w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę. Pacjenci z , rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna. W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg

na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna. Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyny. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności

enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanył. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanyłu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanyłu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanyłu.

Amitryptylina, nortryptylina. Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam. Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia. Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid. Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzenia miopatii lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna. Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus. Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus. Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus. Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan. Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon. Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie

AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon. Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna. Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyny.

Sakwinawir. Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika. U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osocznego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka. Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A. Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol. Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC_τ worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna. Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna. W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych u dzieci, których matki z powodu kokcydioidomykozy były leczone dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt

często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchota w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka pęcherzykowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórki (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra ogólna osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń i naczyń, obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i		zmęczenie, złe	

stany w miejscu podania		samopoczucie, astenia, gorączka	
-------------------------	--	---------------------------------	--

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC J02AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizm(y) oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym garunkiem ^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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągane w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Guma ksantanowa
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu benzoesan
Naturalny aromat pomarańczowy (zawierający olejek pomarańczowy oraz maltodekstrynę)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Okres ważności proszku do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi 24 miesiące.
Okres ważności sporządzonej zawiesiny wynosi 28 dni.
Sporządzona zawiesina: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 10 mg/ml i 40 mg/ml (butelka 60 ml): przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 10 mg/ml (butelka 175 ml): przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Butelkę należy przechowywać dokładnie zakręconą.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji – patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 60 ml lub 175 ml z polipropylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci lub zamknięciem aluminiowym, zawierająca biały lub prawie biały proszek do sporządzania zawiesiny doustnej barwy białej lub prawie białej o smaku pomarańczowym.

Diflucan i nazwy produktów związanych 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Butelka 60 ml zawiera 24,4 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po rekonstytucji, objętość zawiesiny wynosi 40 ml, z czego 35 ml użytecznej objętości.

Butelka 175 ml zawiera 67,1 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po rekonstytucji, objętość zawiesiny wynosi 110 ml, z czego 100 ml użytecznej objętości.

Diflucan i nazwy produktów związanych 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Butelka 60 ml zawiera 24,4 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po rekonstytucji, objętość zawiesiny wynosi 40 ml, z czego 35 ml użytecznej objętości.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Do butelki 60 ml jest dołączana łyżeczka miarowa 5 ml i (lub) strzykawka 5 ml z łącznikiem wciskanym do butelki.

Do butelki 175 ml jest dołączana miarka.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja sporządzania zawiesiny

Sporządzona zawiesina jest biała lub prawie biała, o smaku pomarańczowym.

Butelka 60 ml

1. Potrząsnąć butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Dodać małą ilość wody niegazowanej oraz intensywnie wstrząsnąć. Uzupełnić wodą do poziomu oznaczonego na butelce (odpowiada to dodaniu 24 ml wody).
3. Potrząsać przez 1 do 2 minut w celu uzyskania jednolitej zawiesiny.
4. Na etykiecie umieszczonej na butelce zapisać datę ważności sporządzonej zawiesiny (termin przydatności zawiesiny po sporządzeniu wynosi 28 dni).

Butelka 175 ml (dotyczy wyłącznie, jeśli opakowanie dostępne jest w sprzedaży na terenie danego kraju)

1. Potrząsnąć butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Dodać małą ilość niegazowanej wody oraz intensywnie wstrząsnąć. Uzupełnić wodą do poziomu oznaczonego na butelce (odpowiada to dodaniu 66 ml wody).
3. Potrząsać przez 1 do 2 minut w celu uzyskania jednolitej zawiesiny.
4. Na etykiecie umieszczonej na butelce zapisać datę ważności sporządzonej zawiesiny (termin przydatności zawiesiny po sporządzeniu wynosi 28 dni).

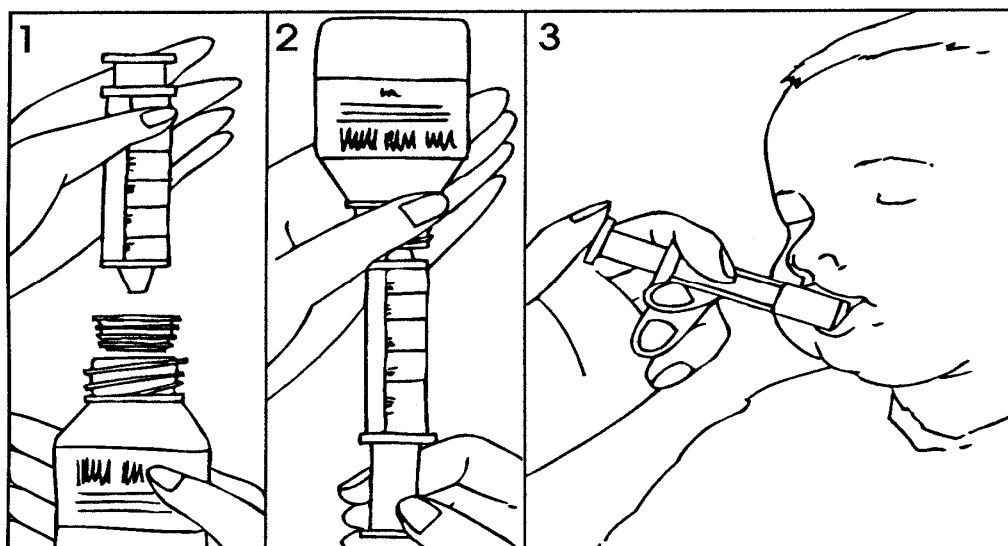
Instrukcja użycia

Zakręconą butelkę ze sporządzoną zawiesiną należy wstrząsnąć przed każdym użyciem.

Instrukcja użycia strzykawki dla dzieci (dotyczy wyłącznie, jeśli opakowanie dostępne jest w sprzedaży na terenie danego kraju)

Dobrze wstrząsnąć przygotowaną zawiesinę.

1. Odkręcić butelkę (zamknięcie zabezpieczające).
2. W szyjkę butelki wsunąć łącznik dopasowany do strzykawki (patrz 1, 2 – Rysunek 1).
3. Odwrócić butelkę ze strzykawką i pobrać odpowiednią, przepisaną przez lekarza, ilość zawiesiny (Rysunek 2). Skala na strzykawce jest przedstawiona w ml.
U dzieci nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej stosowanej u dorosłych (patrz punkt 4.2).
4. Wyjąć strzykawkę z butelki.
5. Małym dzieciom produkt leczniczy można podawać ze strzykawki bezpośrednio do ust. W trakcie podawania dziecko powinno pozostać w pozycji pionowej. Umieścić strzykawkę w jamie ustnej dziecka, pod policzkiem i powoli wlewać zawiesinę (Rysunek 3). Starszym dzieciom zawiesinę można podać do wypicia na łyżeczce.
6. Po użyciu wypłukać strzykawkę.
7. Zakręcić butelkę zakrętką zabezpieczającą; łącznik pozostanie w szyjce butelki.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Wszelkie pozostałości zawiesiny należy wyrzucić po 28 dniach po sporządzeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 mg/ml, roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 25 ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg flukonazolu.

Każde 50 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.

Każde 200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

1 ml zawiera 2 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: 1 ml zawiera 9 mg chlorku sodu (co odpowiada 0,154 mmol sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenie błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekła kandydoza jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej) w przypadku, gdy higiena dentystyczna jest niewystarczająca.

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat

Diflucan stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Diflucan można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4). Produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

Pacjenci dorośli

Wskazanie		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg
	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów	200 mg na dobę.	Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg
Kokcydiodomikoza		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę

Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę	Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni
	- Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego

Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofilii zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dawki zalecanej
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
Regularne dializy	100% po każdej dializie

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Diflucan podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi
- Kandydozy inwazyjne - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu	Dawka: 6 mg/kg mc., na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że wyższy klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Infuzję dożylną należy wykonywać z szybkością nieprzekraczającą 10 ml/minutę. Diflucan w postaci roztworu do infuzji zawiera flukonazol rozpuszczony w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. W 100 ml roztworu do infuzji znajduje się 200 mg flukonazolu i 15 mmol jonów sodowych i chlorkowych. Diflucan jest dostępny w postaci rozcieńczonej roztworem chlorku sodu, więc u pacjentów kontrolujących podaż sodu i płynów należy zwrócić uwagę na szybkość podawania roztworu.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania - patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydoidomkoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

1 ml tego produktu leczniczego zawiera 0,154 mmol sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna. W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardiotoxyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna. Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardiotoxyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyny. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko

zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanyl. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanylu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

Amitryptylina, nortryptylina. Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótco działające) np. midazolam, triazolam. Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia. Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid. Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna. Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus. Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus. Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus. Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan. Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon. Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie AUC_{24} fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon. Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna. Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

Sakwinawir. Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika. U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka. Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A. Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol. Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna. Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy

obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna. W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych u dzieci, których matki z powodu kokcydioidomykozy były leczone dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń i naczyń, obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe		ból mięśni	

i tkanki łącznej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka	

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC J02AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizm(y) oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym garunkiem ^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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągane w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Szklana fiolka: 5 lat.

Plastikowy worek PVC: 18 miesięcy.

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia. Po otwarciu wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego należy wyrzucić.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Szklane fiolki: nie zamrażać.

Plastikowe worki PVC: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy użyć niezwłocznie po rozcieńczeniu. W przeciwnym razie za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada osoba podająca produkt leczniczy, czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeśli rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem. Worek plastikowy PVC.

Wielkości opakowań: szklane fiolki po 30, 50, 100 lub 250 ml.
1, 5, 10 lub 20 plastikowych worków PVC (po 100 lub 200 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji flukonazolu jest zgodny z poniżej wymienionymi płynami:

- a) 5% i 20% roztwór glukozy;
- b) roztwór Ringera;
- c) roztwór Hartmanna;
- d) roztwór chlorku potasu w roztworze glukozy;
- e) 4,2% i 5% roztwór wodorowęglanu sodu;
- f) Aminofin 3,5%
- g) 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu;
- h) Dialaflex (płyn do dializy wewnątrztrzewnowej Soln 6,36%).

Flukonazol można podawać w infuzji przez istniejący dostęp dożylny razem z jednym z wyżej wymienionych płynów. Chociaż nie ma specyficznych niezgodności, nie zaleca się przed wstrzyknięciem mieszania flukonazolu z innymi produktami leczniczymi.

Roztwór do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Rozcieńczenia należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy obejrzeć czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie wytrącił się osad. Roztwór można użyć jedynie, jeśli jest on klarowny i nie zawiera widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (kapsułki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 kapsułka, twarda

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (kapsułki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Fluconazolium

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (kapsułki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg, kapsułki twarde
Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg, kapsułki twarde
Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde
Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 200 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg flukonazolu.
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg flukonazolu.
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu.
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 lub 500 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg, Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg, Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, Diffucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 200 mg

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (kapsułki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki twarde
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 200 mg, kapsułki twarde

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolom

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (5 mg/ml roztwór doustny)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/ml roztwór doustny

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml roztworu doustnego zawiera 5 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sacharozę, glicerol.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny.
1 butelka – 150 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po otwarciu roztwór doustny Diflucan można używać maksymalnie przez 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/ml

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI (5 mg/ml roztwór doustny)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/ml roztwór doustny

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml roztworu doustnego zawiera 5 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę, glicerol.

Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny.

1 butelka – 150 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po otwarciu roztwór doustny Diflucan można używać maksymalnie przez 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 60 ml i 175 ml).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 10 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sacharozę.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

1 butelka – 35 ml sporządzonej zawiesiny

1 butelka – 100 ml sporządzonej zawiesiny

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Wszelkie pozostałości zawiesiny należy wyrzucić 28 dni po sporządzeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 60 ml): przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 175 ml): przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Sporządzona zawiesina: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/ml

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI (10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 60 ml i 175 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml zawiesiny po rekonstytucji zawiera 10 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sacharozę.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
1 butelka – 35 ml zawiesiny po rekonstytucji
1 butelka – 100 ml zawiesiny po rekonstytucji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Pozostałości po zawiesinie należy usunąć 28 dni po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 60 ml): Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 175 ml): Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Zawiesina po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 60 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml zawiesiny po rekonstytucji zawiera 40 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
1 butelka – 35 ml zawiesiny po rekonstytucji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Pozostałości po zawiesinie należy usunąć 28 dni po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Zawiesina po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg/ml

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI (40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 60 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 ml zawiesiny po rekonstytucji zawiera 40 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sacharozę.
Szczegółowe informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
1 butelka – 35 ml zawiesiny po rekonstytucji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Pozostałości po zawiesinie należy usunąć 28 dni po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Zawiesina po rekonstrukcji: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (IV, fiołki szklane po 30, 50, 100 i 250 ml oraz worki PVC po 100 i 200 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 mg/ml, roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każdy ml zawiera 2 mg flukonazolu.

Każde 25 ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg flukonazolu.

Każde 50 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.

Każde 200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorek sodu, woda do wstrzykiwań i wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka – 25 ml roztworu

1 fiołka – 50 ml roztworu

1 fiołka – 100 ml roztworu

1 fiołka – 200 ml roztworu

5, 10, 20 worków PVC – 100 ml roztworu

5, 10, 20 worków PVC – 200 ml roztworu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

(Szkłana fiolka) Nie zamrażać.

(Worki PVC) Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA (IV, fiołki szklane 50, 100 i 250 ml oraz worki PVC 100 i 200 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 mg/ml, roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każdy ml zawiera 2 mg flukonazolu.

Każde 50 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.

Każde 200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorek sodu, woda do wstrzykiwań i wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka – 50 ml roztworu

1 fiołka – 100 ml roztworu

1 fiołka – 200 ml roztworu

1 worek PVC – 100 ml roztworu

1 worek PVC – 200 ml roztworu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożyłne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

(Szkłana fiolka) Nie zamrażać.

(Worki PVC) Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (IV - 30 ml fiołka szklana)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 mg/ml, roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolom

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 ml roztworu

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Fluconazolium

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diflucan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diflucan
3. Jak stosować lek Diflucan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diflucan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIFLUCAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diflucan należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Substancją czynną jest flukonazol.

Lek Diflucan stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby chorobotwórcze. Najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych są drożdżaki z rodzaju zwanego po łacinie *Candida*.

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w celu leczenia zakażeń drożdżakowych narządów płciowych – pochwy lub prącia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIFLUCAN

Kiedy nie stosować leku Diflucan

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na flukonazol, na inne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diflucan. Objawami mogą być swędzenie, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu.
- Jeśli pacjent stosuje astemizol, terfenadynę (leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii).
- Jeśli pacjent stosuje cyzapryd (w leczeniu w zaburzeń żołądka).
- Jeśli pacjent stosuje pimozyd (w leczeniu zaburzeń umysłowych).
- Jeśli pacjent stosuje chinidynę (w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- Jeśli pacjent stosuje erytromycynę (antybiotyk do leczenia zakażeń).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diflucan

Należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta we krwi wykryto zaburzenia stężenia potasu, wapnia lub magnezu,
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne (swędzenie, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu).

Dzieci

Pomimo że jest to lek dla dorosłych, dopuszcza się jego zastosowanie u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), jeśli leczenie jest konieczne i nie jest dostępne inne leczenie. Lek należy stosować tak samo jak u pacjentów dorosłych.

Stosowanie innych leków

Należy **niezwłocznie** powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu astemizolu, terfenadyny (leki przeciwhistaminowe stosowane w alergii) lub cyzaprydu (stosowanego w zaburzeniach żołądka), lub pimozydu (stosowanego w zaburzeniach umysłowych), lub chinidyny (stosowanej w zaburzeniach rytmu serca), lub erytromycyny (antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji), ponieważ nie należy ich stosować razem z lekiem Diflucan (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Diflucan”).

Są również inne leki, które mogą oddziaływać z lekiem Diflucan.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien się upewnić, że lekarz jest o tym poinformowany:

- ryfampicyna lub ryfabutyna (antybiotyki do leczenia zakażeń),
- alfentanyl, fentanyl (leki znieczulające),
- amitryptylina, nortryptylina (leki przeciwdepresyjne),
- amfoterycyna B, worykonazol (leki przeciwgrzybicze),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi, zapobiegające tworzeniu się skrzepów krwi (warfaryna lub podobne leki),
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam lub inne podobne leki) ułatwiające zasypianie lub uspakajające,
- karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki),
- nifedypina, isradypina, amlodypina, felodypina i losartan (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus (zapobiegające odrzuceniu przeszczepów),
- cyklofosfamid, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna lub inne podobne leki) stosowane w leczeniu chorób nowotworowych,
- halofantryna (stosowana w leczeniu malarii),
- statyny (atorwastatyna, symwastatyna i fluwastatyna lub inne podobne leki) stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu,
- metadon (lek przeciwbólowy),
- celekoksyb, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak (niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ),
- doustne środki antykoncepcyjne,
- prednizolon (steroid),
- zydowudyna, znana również jako AZT; sakwinawir (stosowane u pacjentów z HIV),
- leki przeciwcukrzycowe, takie jak chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd lub tolbutamid,
- teofilina (stosowana w astmie),
- witamina A (uzupełnienie diety).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diflucan z jedzeniem i piciem

Lek można stosować zarówno w trakcie jedzenia jak i niezależnie od jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku Diflucan u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub drgawki.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diflucan

Lek zawiera niewielkie ilości laktozy (cukier mlekowy). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIFLUCAN

Lek zawsze należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody.

Dorośli

Pojedyncza dawka 150 mg.

Czasami lekarz może zalecić inne dawkowanie. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosuje się dawkę zalecaną zwykle dla dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosuje się dawkę zalecaną zwykle dla dorosłych.

Jak szybko zacznie działać leczenie?

Drożdżyca pochwy

Stan zacznie się poprawiać w ciągu kilku dni – niektóre kobiety odczuwają poprawę w pierwszej dobie.

Jeśli choroba nie ustąpi w ciągu kilku dni, należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

Drożdżyca prącia

Stan zacznie się poprawiać w ciągu kilku dni, ale może to trwać do tygodnia.

Jeśli choroba nie ustąpi w ciągu tygodnia, należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Diflucan

Zastosowanie zbyt wielu kapsułek na raz może spowodować złe samopoczucie. Należy niezwłocznie skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala. Objawy ewentualnego przedawkowania mogą obejmować zaburzenia słuchu, widzenia i czucia, myślenie o rzeczach nieprawdziwych (omamy i zachowania paranoidalne). Wskazane może być leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe i płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Pominięcie zastosowania leku Diflucan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia przyjęcia dawki należy przyjąć ją zaraz po przypomnieniu o tym. Jeśli jest to prawie czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy stosować pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diflucan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić **reakcje alergiczne**, jednak ciężkie reakcje alergiczne są rzadkie. Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi**:

- nagłe sapanie, trudności w oddychaniu lub ucisk w piersi,
- opuchlizna powiek, twarzy lub ust,
- swędzenie całego ciała, zaczerwienienie skóry lub czerwone albo swędzące krosty,
- wysypka na skórze,
- ciężkie reakcje skórne, takie jak wysypka z powstawaniem pęcherzy (może również dotyczyć jamy ustnej i języka).

Lek Diflucan może mieć wpływ na wątrobę. Objawy ze strony wątroby obejmują:

- uczucie zmęczenia,
- utratę apetytu,
- wymioty,
- zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Diflucan i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane

Ponadto jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy;
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty;
- zwiększenie wartości testów czynności wątroby;
- wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, powodujące błądź, osłabienie i duszność,
- zmniejszenie apetytu,
- bezsenność, senność,
- drgawki, zawroty głowy, zaburzenia równowagi (uczucie wirowania), zaburzenia czucia, najczęściej w postaci mrowienia, klucia lub drętwienia, zmiany smaku,
- zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej,
- ból mięśni,
- uszkodzenie wątroby oraz zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka),
- bąble, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość,
- uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

Rzadko występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi uczestniczących w obronie organizmu przed zakażeniami oraz komórek krwi pomagających powstrzymać krwawienie,
- czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, mogące być skutkiem zmniejszenia się liczby płytek krwi lub zmiany w obrębie innych komórek krwi,
- zmiany parametrów biochemicznych krwi (wysokie stężenie cholesterolu, lipidów we krwi),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- drżenie,
- zaburzenia w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca,
- niewydolność wątroby,

- reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie), w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne, opuchlizna ust lub twarzy,
- wypadanie włosów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIFLUCAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Diflucan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diflucan

- Substancją czynną leku jest flukonazol.
- Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu.
- Ponadto lek zawiera:

zawartość kapsułki: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan;

skład kapsułki:

150 mg kapsułki, twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), błękit patentowy V (E131)

tusz: szelak (szkliwo), żelaza tlenek czarny, alkohol *n*-butylowy, alkohol bezwodny, woda oczyszczona, glikol propylenowy, spirytus metylowany przemysłowy, alkohol izopropylowy, wodorotlenek amonu stężony, potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Diflucan i co zawiera opakowanie

Diflucan 150 mg twarda żelatynowa kapsułka barwy turkusowej z turkusowym wieczkiem, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-150” barwy czarnej.

Lek Diflucan 150 mg jest dostępny w blistrach zawierających jedną kapsułkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Wytwórca

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej: <[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg, kapsułki
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg, kapsułki
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 150 mg, kapsułki
Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 200 mg, kapsułki

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluconazolom

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diflucan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diflucan
3. Jak stosować lek Diflucan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diflucan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIFLUCAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diflucan należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Substancją czynną jest flukonazol.

Lek Diflucan stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby chorobotwórcze i można go także stosować w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami. Najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych są drożdżaki z rodzaju zwanego po łacinie *Candida*.

Dorośli

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w następujących zakażeniach grzybiczych:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu,
- kokcydiodomikoza – choroba układu oddechowego,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych,
- zakażenia drożdżakowe narządów płciowych – zakażenia pochwy lub prącia,
- grzybice skóry – np. grzybica stóp (tak zwana ‘stopa atlety’), grzybica tułowia, pachwin, paznokci.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń błon śluzowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń pochwy,
- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (u pacjentów z osłabionym, nieprawidłowo działającym układem odpornościowym).

Dzieci i młodzież (w wieku od 0 do 17 lat)

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w celu leczenia następujących zakażeń grzybiczych:

- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo),
- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIFLUCAN

Kiedy nie stosować leku Diflucan

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na flukonazol, na inne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diflucan. Objawami mogą być swędzenie, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu.
- Jeśli pacjent stosuje astemizol, terfenadynę (leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii).
- Jeśli pacjent stosuje cyzapryd (w leczeniu w zaburzeń żołądka).
- Jeśli pacjent stosuje pimozyd (w leczeniu zaburzeń umysłowych).
- Jeśli pacjent stosuje chinidynę (w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- Jeśli pacjent stosuje erytromycynę (antybiotyk do leczenia zakażeń).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diflucan

Należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta we krwi wykryto zaburzenia stężenia potasu, wapnia lub magnezu,
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne (swędzenie, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu).

Stosowanie innych leków

Należy **niezwłocznie** powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu astemizolu, terfenadyny (leki przeciwhistaminowe stosowane w alergii) lub cyzaprydu (stosowanego w zaburzeniach żołądka), lub pimozydu (stosowanego w zaburzeniach umysłowych), lub chinidyny (stosowanej w zaburzeniach rytmu serca), lub erytromycyny (antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji), ponieważ nie należy ich stosować razem z lekiem Diflucan (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Diflucan”).

Są również inne leki, które mogą oddziaływać z lekiem Diflucan.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien się upewnić, że lekarz jest o tym poinformowany:

- ryfampicyna lub ryfabutyna (antybiotyki do leczenia zakażeń),
- alfentanyl, fentanyl (leki znieczulające),
- amitryptylina, nortryptylina (leki przeciwdepresyjne),
- amfoterycyna B, worykonazol (leki przeciwgrzybicze),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi, zapobiegające tworzeniu się skrzepów krwi (warfaryna lub podobne leki),

- benzodiazepiny (midazolam, triazolam lub inne podobne leki) ułatwiające zasypianie lub uspakajające,
 - karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki),
 - nifedypina, isradypina, amlodypina, felodypina i losartan (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
 - cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus (zapobiegające odrzuceniu przeszczepów),
 - cyklofosfamid, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna lub inne podobne leki) stosowane w leczeniu chorób nowotworowych,
 - halofantryna (stosowana w leczeniu malarii),
 - statyny (atorwastatyna, symwastatyna i fluwastatyna lub inne podobne leki) stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu,
 - metadon (lek przeciwbólowy),
 - celekoksyb, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak (niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ),
 - doustne środki antykoncepcyjne,
 - prednizolon (steroid),
 - zydowudyna, znana również jako AZT; sakwinawir (stosowane u pacjentów z HIV),
 - leki przeciwcukrzycowe, takie jak chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd lub tolbutamid,
 - teofilina (stosowana w astmie),
- witamina A (uzupełnienie diety).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diflucan z jedzeniem i piciem

Lek można stosować zarówno w trakcie jedzenia jak i niezależnie od jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku Diflucan u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub drgawki.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diflucan

Lek zawiera niewielkie ilości laktozy (cukier mlekowy). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIFLUCAN

Lek zawsze należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Kapsułki najlepiej przyjmować codziennie o tej samej porze.

Zalecane zwykle dawkowanie, zależnie od rodzaju zakażenia, przedstawiono poniżej.

Dorośli

Wskazanie	Dawkowanie
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	400 mg w pierwszej dobie, następnie 200 mg do 400 mg raz na dobę przez 6 do 8 tygodni lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka jest zwiększona do 800 mg
Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	200 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie kokcydiodomikozy	200 mg do 400 mg raz na dobę od 11 miesięcy do 24 miesięcy lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka może zostać zwiększona do 800 mg
Leczenie zakażenia narządów wewnętrznych wywołanego przez drożdżaki <i>Candida</i>	800 mg w pierwszej dobie, następnie 400 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie zakażenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych	200 mg do 400 mg w pierwszej dobie, następnie 100 mg do 200 mg do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – dawka zależy od lokalizacji	50 mg do 400 mg raz na dobę przez 7 do 30 dni, do czasu, kiedy lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zapobieganie zakażeniom błony śluzowej jamy ustnej i gardła	100 mg do 200 mg raz na dobę, lub 200 mg 3 razy na tydzień, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia
Leczenie zakażeń drożdżakowych narządów płciowych	Pojedyncza dawka 150 mg
Zapobieganie nawrotom zakażeń pochwy	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie raz na tydzień przez 6 miesięcy (jeśli u pacjentki jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia)
Leczenie zakażeń grzybiczych skóry i paznokci	W zależności od miejsca zakażenia 50 mg raz na dobę, 150 mg raz w tygodniu, 300 do 400 mg raz w tygodniu przez 1 do 4 tygodni (w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni, w zakażeniach paznokci leczenie należy kontynuować do czasu zastąpienia starego paznokcia przez nowy, niezakażony)
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo)	200 do 400 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Należy podawać dawkę przepisaną przez lekarza (jak u pacjentów dorosłych lub jak u dzieci).

Dzieci w wieku do 11 lat

Maksymalna dawka u dzieci wynosi 400 mg na dobę.

Dawka będzie ustalona na podstawie masy ciała dziecka w kilogramach.

Wskazanie	Dawka dobowa
Zakażenia drożdżakowe błon śluzowych jamy ustnej i gardła wywołane – dawka i długość leczenia zależą od ciężkości i miejsca zakażenia	3 mg/kg mc. (w pierwszej dobie można podać dawkę 6 mg/kg mc.)
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych lub drożdżakowe zakażenia narządów wewnętrznych	6 do 12 mg/kg mc.
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u dzieci (jeśli układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo)	3 do 12 mg/kg mc.

Dawkowanie u dzieci w wieku od 0 do 4 tygodni życia

Dzieci w wieku od 3 do 4 tygodni życia

Taka sama dawka jak wyżej, ale podawana co drugi dzień. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 48 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 2 tygodni życia

Ta sama dawka co powyżej podawana co 3 dni. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 72 godzin.

Czasami lekarz może zalecić inne dawkowanie. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podaje się dawkę zwykle stosowaną u dorosłych, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz może zalecić zmianę dawkowania, w zależności od czynności nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Diflucan

Zastosowanie zbyt wielu kapsułek na raz może spowodować złe samopoczucie. Należy niezwłocznie skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala. Objawy ewentualnego przedawkowania mogą obejmować zaburzenia słuchu, widzenia i czucia, myślenie o rzeczach nieprawdziwych (omamy i zachowania paranoidalne). Wskazane może być leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe i płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Pominięcie zastosowania leku Diflucan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia przyjęcia dawki należy przyjąć ją zaraz po przypomnieniu o tym. Jeśli jest to prawie czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy stosować pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diflucan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić **reakcje alergiczne**, jednak ciężkie reakcje alergiczne są rzadkie. Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi**:

- nagłe sapanie, trudności w oddychaniu lub ucisk w piersi,

- opuchlizna powiek, twarzy lub ust,
- swędzenie całego ciała, zaczerwienienie skóry lub czerwone albo swędzące krosty,
- wysypka na skórze,
- ciężkie reakcje skórne, takie jak wysypka z powstawaniem pęcherzy (może również dotyczyć jamy ustnej i języka).

Lek Diflucan może mieć wpływ na wątrobę. Objawy ze strony wątroby obejmują:

- uczucie zmęczenia,
- utratę apetytu,
- wymioty,
- zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Diflucan i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane

Ponadto jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy;
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty;
- zwiększenie wartości testów czynności wątroby;
- wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, powodujące błądź, osłabienie i duszność,
- zmniejszenie apetytu,
- bezsenność, senność,
- drgawki, zawroty głowy, zaburzenia równowagi (uczucie wirowania), zaburzenia czucia, najczęściej w postaci mrowienia, klucia lub drętwienia, zmiany smaku,
- zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej,
- ból mięśni,
- uszkodzenie wątroby oraz zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka),
- bąble, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość,
- uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

Rzadko występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi uczestniczących w obronie organizmu przed zakażeniami oraz komórek krwi pomagających powstrzymać krwawienie,
- czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, mogące być skutkiem zmniejszenia się liczby płytek krwi lub zmiany w obrębie innych komórek krwi,
- zmiany parametrów biochemicznych krwi (wysokie stężenie cholesterolu, lipidów we krwi),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- drżenie,
- zaburzenia w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca,
- niewydolność wątroby,
- reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie), w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne, opuchlizna ust lub twarzy,
- wypadanie włosów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIFLUCAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Diflucan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diflucan

- Substancją czynną leku jest flukonazol.
- Każda kapsułka zawiera 50 mg, 100 mg, 150 mg lub 200 mg flukonazolu.
- Ponadto lek zawiera:

zawartość kapsułki: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan;

skład kapsułki:

50 mg kapsułki, twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), błękit patentowy V (E131);

100 mg kapsułki, twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), erytrozyna (E127) oraz błękit patentowy V (E131);

150 mg kapsułki, twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), błękit patentowy V (E131);

200 mg kapsułki, twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), erytrozyna (E127) oraz indygokarmina (E132).

tusz: szelak (szkliwo), żelaza tlenek czarny, alkohol *n*-butylowy, alkohol bezwodny, woda oczyszczona, glikol propylenowy, spirytus metylowany przemysłowy, alkohol izopropylowy, wodorotlenek amonu stężony, potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg , 200 mg kapsułki, twarde i co zawiera opakowanie

Diflucan 50 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy turkusowej, oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-50” barwy czarnej.

Diflucan 100 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy niebieskiej oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-100” w kolorze czarnym.

Diflucan 150 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy turkusowej i wieczkiem barwy turkusowej oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-150” w kolorze czarnym.

Diflucan 200 mg twarda żelatynowa kapsułka z korpusem barwy białej i wieczkiem barwy purpurowej wieczkiem oznaczona logo „Pfizer” oraz kodem „FLU-200” w kolorze czarnym.

Lek Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 lub 500 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Wytwórca

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej: <[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/ml roztwór doustny
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
Fluconazolum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diflucan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diflucan
3. Jak stosować lek Diflucan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diflucan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIFLUCAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diflucan należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Substancją czynną jest flukonazol.

Lek Diflucan stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby chorobotwórcze i można go także stosować w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami. Najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych są drożdżaki z rodzaju zwanego po łacinie *Candida*.

Dorośli

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w następujących zakażeniach grzybiczych:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu,
- kokcydiodomikoza – choroba układu oddechowego,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych,
- zakażenia drożdżakowe narządów płciowych – zakażenia pochwy lub prącia,
- grzybice skóry – np. grzybica stóp (tak zwana ‘stopa atlety’), grzybica tułowia, pachwin, paznokci.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń błon śluzowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń pochwy,
- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (u pacjentów z osłabionym, nieprawidłowo działającym układem odpornościowym).

Dzieci i młodzież (w wieku od 0 do 17 lat)

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w celu leczenia następujących zakażeń grzybiczych:

- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo),
- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIFLUCAN

Kiedy nie stosować leku Diflucan

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na flukonazol, na inne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diflucan. Objawami mogą być swędzenie, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu.
- Jeśli pacjent stosuje astemizol, terfenadynę (leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii).
- Jeśli pacjent stosuje cyzapryd (w leczeniu w zaburzeń żołądka).
- Jeśli pacjent stosuje pimozyd (w leczeniu zaburzeń umysłowych).
- Jeśli pacjent stosuje chinidynę (w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- Jeśli pacjent stosuje erytromycynę (antybiotyk do leczenia zakażeń).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diflucan

Należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta we krwi wykryto zaburzenia stężenia potasu, wapnia lub magnezu,
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne (swędzenie, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu).

Stosowanie innych leków

Należy **niezwłocznie** powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu astemizolu, terfenadyny (leki przeciwhistaminowe stosowane w alergii) lub cyzaprydu (stosowanego w zaburzeniach żołądka), lub pimozydu (stosowanego w zaburzeniach umysłowych), lub chinidyny (stosowanej w zaburzeniach rytmu serca), lub erytromycyny (antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji), ponieważ nie należy ich stosować razem z lekiem Diflucan (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Diflucan”).

Są również inne leki, które mogą oddziaływać z lekiem Diflucan.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien się upewnić, że lekarz jest o tym poinformowany:

- ryfampicyna lub ryfabutyna (antybiotyki do leczenia zakażeń),
- alfentanyl, fentanyl (leki znieczulające),
- amitryptylina, nortryptylina (leki przeciwdepresyjne),
- amfoterycyna B, worykonazol (leki przeciwgrzybicze),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi, zapobiegające tworzeniu się skrzepów krwi (warfaryna lub podobne leki),
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam lub inne podobne leki) ułatwiające zasypianie lub uspakajające,
- karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki),
- nifedypina, isradypina, amlodypina, felodypina i losartan (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus (zapobiegające odrzuceniu przeszczepów),
- cyklofosfamid, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna lub inne podobne leki) stosowane w leczeniu chorób nowotworowych,
- halofantryna (stosowana w leczeniu malarii),

- statyny (atorwastatyna, symwastatyna i fluwastatyna lub inne podobne leki) stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu,
 - metadon (lek przeciwbólowy),
 - celekoksyb, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak (niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ),
 - doustne środki antykoncepcyjne,
 - prednizolon (steroid),
 - zydowudyna, znana również jako AZT; sakwinawir (stosowane u pacjentów z HIV),
 - leki przeciwcukrzycowe, takie jak chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd lub tolbutamid,
 - teofilina (stosowana w astmie),
- witamina A (uzupełnienie diety).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diflucan z jedzeniem i piciem

Lek można stosować zarówno w trakcie jedzenia jak i niezależnie od jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku Diflucan u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub drgawki.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diflucan

Lek Diflucan zawiera sacharozę (cukier).

- Jeśli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- Dawka 10 ml roztworu doustnego zawiera 1,3 g cukru. Należy to uwzględnić u pacjentów z cukrzycą.
- Jeśli lek jest przyjmowany przez okres dłuższy niż 2 tygodnie, może być szkodliwy dla zębów.

Diflucan zawiera również glicerol. Glicerol może powodować bóle głowy, rozstrój żołądka oraz biegunkę.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIFLUCAN

Lek zawsze należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zalecane zwykle dawkowanie, zależnie od rodzaju zakażenia, przedstawiono poniżej.

Lek najlepiej przyjmować codziennie o tej samej porze.

Dawkowanie leku Diflucan, w zależności od rodzaju zakażenia przedstawiono poniżej:

Dorośli

Wskazanie	Dawkowanie
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	400 mg w pierwszej dobie, następnie 200 mg do 400 mg raz na dobę przez 6 do 8 tygodni lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka jest zwiększona do 800 mg
Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	200 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie kokcydiodomikozy	200 mg do 400 mg raz na dobę od 11 miesięcy do 24 miesięcy lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka może zostać zwiększona do 800 mg
Leczenie zakażenia narządów wewnętrznych wywołanego przez drożdżaki <i>Candida</i>	800 mg w pierwszej dobie, następnie 400 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie zakażenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych	200 mg do 400 mg w pierwszej dobie, następnie 100 mg do 200 mg do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – dawka zależy od lokalizacji	50 mg do 400 mg raz na dobę przez 7 do 30 dni, do czasu, kiedy lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zapobieganie zakażeniom błony śluzowej jamy ustnej i gardła	100 mg do 200 mg raz na dobę, lub 200 mg 3 razy na tydzień, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia
Leczenie zakażeń drożdżakowych narządów płciowych	Pojedyncza dawka 150 mg
Zapobieganie nawrotom zakażeń pochwy	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie raz na tydzień przez 6 miesięcy (jeśli u pacjentki jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia)
Leczenie zakażeń grzybiczych skóry i paznokci	W zależności od miejsca zakażenia 50 mg raz na dobę, 150 mg raz w tygodniu, 300 do 400 mg raz w tygodniu przez 1 do 4 tygodni (w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni, w zakażeniach paznokci leczenie należy kontynuować do czasu zastąpienia starego paznokcia przez nowy, niezakażony)
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo)	200 do 400 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Należy podawać dawkę przepisaną przez lekarza (jak u pacjentów dorosłych lub jak u dzieci).

Dzieci w wieku do 11 lat

Maksymalna dawka u dzieci wynosi 400 mg na dobę.

Dawka będzie ustalona na podstawie masy ciała dziecka w kilogramach.

Wskazanie	Dawka dobowa
Zakażenia drożdżakowe błon śluzowych jamy ustnej i gardła wywołane – dawka i długość leczenia zależą od ciężkości i miejsca zakażenia	3 mg/kg mc. (w pierwszej dobie można podać dawkę 6 mg/kg mc.)
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych lub drożdżakowe zakażenia narządów wewnętrznych	6 do 12 mg/kg mc.
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u dzieci (jeśli układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo)	3 do 12 mg/kg mc.

Dawkowanie u dzieci w wieku od 0 do 4 tygodni życia

Dzieci w wieku od 3 do 4 tygodni życia

Taka sama dawka jak wyżej, ale podawana co drugi dzień. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 48 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 2 tygodni życia

Ta sama dawka co powyżej podawana co 3 dni. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 72 godzin.

Czasami lekarz może zalecić inne dawkowanie. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podaje się dawkę zwykle stosowaną u dorosłych, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz może zalecić zmianę dawkowania, w zależności od czynności nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Diflucan

Zastosowanie zbyt dużej dawki leku na raz może spowodować złe samopoczucie. Należy niezwłocznie skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala. Objawy ewentualnego przedawkowania mogą obejmować zaburzenia słuchu, widzenia i czucia, myślenie o rzeczach nieprawdziwych (omamy i zachowania paranoidalne). Wskazane może być leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe i płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Pominięcie zastosowania leku Diflucan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia przyjęcia dawki należy przyjąć ją zaraz po przypomnieniu o tym. Jeśli jest to prawie czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy stosować pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diflucan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić **reakcje alergiczne**, jednak ciężkie reakcje alergiczne są rzadkie. Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi**:

- nagłe sapanie, trudności w oddychaniu lub ucisk w piersi,
- opuchlizna powiek, twarzy lub ust,
- swędzenie całego ciała, zaczerwienienie skóry lub czerwone albo swędzące krosty,
- wysypka na skórze,

- ciężkie reakcje skórne, takie jak wysypka z powstawaniem pęcherzy (może również dotyczyć jamy ustnej i języka).

Lek Diflucan może mieć wpływ na wątrobę. Objawy ze strony wątroby obejmują:

- uczucie zmęczenia,
- utratę apetytu,
- wymioty,
- zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Diflucan i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane

Ponadto jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy;
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty;
- zwiększenie wartości testów czynności wątroby;
- wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, powodujące błądź, osłabienie i duszność,
- zmniejszenie apetytu,
- bezsenność, senność,
- drgawki, zawroty głowy, zaburzenia równowagi (uczucie wirowania), zaburzenia czucia, najczęściej w postaci mrowienia, klucia lub drętwienia, zmiany smaku,
- zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej,
- ból mięśni,
- uszkodzenie wątroby oraz zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka),
- bąble, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość,
- uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

Rzadko występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi uczestniczących w obronie organizmu przed zakażeniami oraz komórek krwi pomagających powstrzymać krwawienie,
- czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, mogące być skutkiem zmniejszenia się liczby płytek krwi lub zmiany w obrębie innych komórek krwi,
- zmiany parametrów biochemicznych krwi (wysokie stężenie cholesterolu, lipidów we krwi),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- drżenie,
- zaburzenia w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca,
- niewydolność wątroby,
- reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie), w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne, opuchlizna ust lub twarzy,
- wypadanie włosów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIFLUCAN

Nie ma szczególnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Diflucan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Po pierwszym otwarciu lek Diflucan można stosować maksymalnie przez 30 dni.

Nie należy stosować produktu leczniczego, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak nietypowy zapach, zmiana barwy, widoczne w roztworze cząstki lub krystalizację.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diflucan

- Substancją czynną leku jest flukonazol.
- Ponadto lek zawiera: sacharozę, glicerol 85%, wodę oczyszczoną, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian oraz aromat wiśniowy.

Jak wygląda lek Diflucan i co zawiera opakowanie

Lek Diflucan jest przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtym roztworem o lepkości większej niż woda. Jest dostępny w butelce ze szkła bursztynowego z zakrętką, zawierającej 900 mg flukonazolu. Wielkość opakowania 180 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Wytwórca

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej: <[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Fluconazolom

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diflucan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diflucan
3. Jak stosować lek Diflucan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diflucan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIFLUCAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diflucan należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Substancją czynną jest flukonazol.

Lek Diflucan stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby chorobotwórcze i można go także stosować w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami. Najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych są drożdżaki z rodzaju zwanego po łacinie *Candida*.

Dorośli

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w następujących zakażeniach grzybiczych:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu,
- kokcydiodomikoza – choroba układu oddechowego,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych,
- zakażenia drożdżakowe narządów płciowych – zakażenia pochwy lub prącia,
- grzybice skóry – np. grzybica stóp (tak zwana ‘stopa atlety’), grzybica tułowia, pachwin, paznokci.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń błon śluzowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń pochwy,
- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (u pacjentów z osłabionym, nieprawidłowo działającym układem odpornościowym).

Dzieci i młodzież (w wieku od 0 do 17 lat)

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w celu leczenia następujących zakażeń grzybiczych:

- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo),
- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIFLUCAN

Kiedy nie stosować leku Diflucan

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na flukonazol, na inne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diflucan. Objawami mogą być swędzenie, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu.
- Jeśli pacjent stosuje astemizol, terfenadynę (leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii).
- Jeśli pacjent stosuje cyzapryd (w leczeniu w zaburzeń żołądka).
- Jeśli pacjent stosuje pimozyd (w leczeniu zaburzeń umysłowych).
- Jeśli pacjent stosuje chinidynę (w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- Jeśli pacjent stosuje erytromycynę (antybiotyk do leczenia zakażeń).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diflucan

Należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta we krwi wykryto zaburzenia stężenia potasu, wapnia lub magnezu,
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne (swędzenie, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu).

Stosowanie innych leków

Należy **niezwłocznie** powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu astemizolu, terfenadyny (leki przeciwhistaminowe stosowane w alergii) lub cyzaprydu (stosowanego w zaburzeniach żołądka), lub pimozydu (stosowanego w zaburzeniach umysłowych), lub chinidyny (stosowanej w zaburzeniach rytmu serca), lub erytromycyny (antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji), ponieważ nie należy ich stosować razem z lekiem Diflucan (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Diflucan”).

Są również inne leki, które mogą oddziaływać z lekiem Diflucan.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien się upewnić, że lekarz jest o tym poinformowany:

- ryfampicyna lub ryfabutyna (antybiotyki do leczenia zakażeń),
- alfentanyl, fentanyl (leki znieczulające),
- amitryptylina, nortryptylina (leki przeciwdepresyjne),
- amfoterycyna B, worykonazol (leki przeciwgrzybicze),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi, zapobiegające tworzeniu się skrzepów krwi (warfaryna lub podobne leki),

- benzodiazepiny (midazolam, triazolam lub inne podobne leki) ułatwiające zasypianie lub uspakajające,
- karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki),
- nifedypina, isradypina, amlodypina, felodypina i losartan (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus (zapobiegające odrzuceniu przeszczepów),
- cyklofosfamid, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna lub inne podobne leki) stosowane w leczeniu chorób nowotworowych,
- halofantryna (stosowana w leczeniu malarii),
- statyny (atorwastatyna, symwastatyna i fluwastatyna lub inne podobne leki) stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu,
- metadon (lek przeciwbólowy),
- celekoksyb, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak (niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ),
- doustne środki antykoncepcyjne,
- prednizolon (steroid),
- zydowudyna, znana również jako AZT; sakwinawir (stosowane u pacjentów z HIV),
- leki przeciwcukrzycowe, takie jak chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd lub tolbutamid,
- teofilina (stosowana w astmie),
- witamina A (uzupełnienie diety).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diflucan z jedzeniem i piciem

Lek można stosować zarówno w trakcie jedzenia jak i niezależnie od jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku Diflucan u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub drgawki.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diflucan

Lek Diflucan proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę (cukier).

- Jeśli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- Dawka 10 ml zawiesiny doustnej zawiera 5,6 g cukru. Należy to uwzględnić u pacjentów z cukrzycą.
- Jeśli lek jest przyjmowany przez okres dłuższy niż 2 tygodnie, może być szkodliwy dla zębów.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIFLUCAN

Lek zawsze należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Diflucan najlepiej przyjmować zawsze o tej samej porze dnia.

Zalecane zwykle dawkowanie, zależnie od rodzaju zakażenia, przedstawiono poniżej.

Dorośli

Wskazanie	Dawkowanie
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	400 mg w pierwszej dobie, następnie 200 mg do 400 mg raz na dobę przez 6 do 8 tygodni lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka jest zwiększona do 800 mg
Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	200 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie kokcydiodomikozy	200 mg do 400 mg raz na dobę od 11 miesięcy do 24 miesięcy lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka może zostać zwiększona do 800 mg
Leczenie zakażenia narządów wewnętrznych wywołanego przez drożdżaki <i>Candida</i>	800 mg w pierwszej dobie, następnie 400 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie zakażenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych	200 mg do 400 mg w pierwszej dobie, następnie 100 mg do 200 mg do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – dawka zależy od lokalizacji	50 mg do 400 mg raz na dobę przez 7 do 30 dni, do czasu, kiedy lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zapobieganie zakażeniom błony śluzowej jamy ustnej i gardła	100 mg do 200 mg raz na dobę, lub 200 mg 3 razy na tydzień, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia
Leczenie zakażeń drożdżakowych narządów płciowych	Pojedyncza dawka 150 mg
Zapobieganie nawrotom zakażeń pochwy	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie raz na tydzień przez 6 miesięcy (jeśli u pacjentki jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia)
Leczenie zakażeń grzybiczych skóry i paznokci	W zależności od miejsca zakażenia 50 mg raz na dobę, 150 mg raz w tygodniu, 300 do 400 mg raz w tygodniu przez 1 do 4 tygodni (w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni, w zakażeniach paznokci leczenie należy kontynuować do czasu zastąpienia starego paznokcia przez nowy, niezakażony)
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo)	200 do 400 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Należy podawać dawkę przepisaną przez lekarza (jak u pacjentów dorosłych lub jak u dzieci).

Dzieci w wieku do 11 lat

Maksymalna dawka u dzieci wynosi 400 mg na dobę.

Dawka będzie ustalona na podstawie masy ciała dziecka w kilogramach.

Wskazanie	Dawka dobową
Zakażenia drożdżakowe błon śluzowych jamy ustnej i gardła wywołane – dawka i długość leczenia zależą od ciężkości i miejsca zakażenia	3 mg/kg mc. (w pierwszej dobie można podać dawkę 6 mg/kg mc.)
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych lub drożdżakowe zakażenia narządów wewnętrznych	6 do 12 mg/kg mc.
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u dzieci (jeśli układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo)	3 do 12 mg/kg mc.

Dawkowanie u dzieci w wieku od 0 do 4 tygodni życia

Dzieci w wieku od 3 do 4 tygodni życia

Taka sama dawka jak wyżej, ale podawana co drugi dzień. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 48 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 2 tygodni życia

Ta sama dawka co powyżej podawana co 3 dni. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 72 godzin.

Czasami lekarz może zalecić inne dawkowanie. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podaje się dawkę zwykle stosowaną u dorosłych, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz może zalecić zmianę dawkowania, w zależności od czynności nerek.

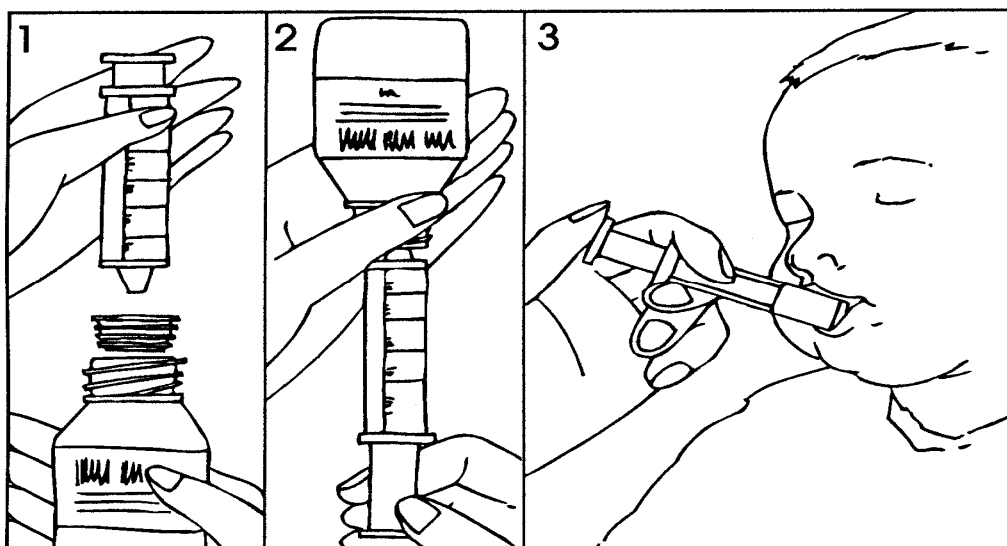
Instrukcja użycia

Zakręconą butelkę ze sporządzoną zawiesiną należy wstrząsnąć przed każdym użyciem.

Instrukcja użycia strzykawki dla dzieci (dotyczy wyłącznie, jeśli opakowanie dostępne jest w sprzedaży na terenie danego państwa)

Dobrze wstrząsnąć przygotowaną zawiesinę.

1. Odkręcić butelkę (zmknięcie zabezpieczające).
2. W szyjkę butelki wsunąć łącznik dopasowany do strzykawki (patrz 1, 2 – Rysunek 1).
3. Odwrócić butelkę ze strzykawką i pobrać odpowiednią, przepisaną przez lekarza, ilość zawiesiny (Rysunek 2). Skala na strzykawce jest przedstawiona w ml. U dzieci nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej stosowanej u dorosłych (patrz punkt 4.2).
4. Wyjąć strzykawkę z butelki.
5. Małym dzieciom produkt leczniczy można podawać ze strzykawki bezpośrednio do ust. W trakcie podawania dziecko powinno pozostać w pozycji pionowej. Umieścić strzykawkę w jamie ustnej dziecka, pod policzkiem i powoli wlewać zawiesinę (Rysunek 3). Starszym dzieciom zawiesinę można podać do wypicia na łyżeczkę.
6. Po użyciu wypłukać strzykawkę.
7. Zakręcić butelkę zakrętką zabezpieczającą; łącznik pozostanie w szyjce butelki.



Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Diflucan

Zastosowanie zbyt wielu kapsułek na raz może spowodować złe samopoczucie. Należy niezwłocznie skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala. Objawy ewentualnego przedawkowania mogą obejmować zaburzenia słuchu, widzenia i czucia, myślenie o rzeczach nieprawdziwych (omamy i zachowania paranoidalne). Wskazane może być leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe i płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Pominięcie zastosowania leku Diflucan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia przyjęcia dawki należy przyjąć ją zaraz po przypomnieniu o tym. Jeśli jest to prawie czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy stosować pominiętej dawki.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diflucan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić **reakcje alergiczne**, jednak ciężkie reakcje alergiczne są rzadkie. Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi**:

- nagłe sapanie, trudności w oddychaniu lub ucisk w piersi,
- opuchlizna powiek, twarzy lub ust,
- swędzenie całego ciała, zaczerwienienie skóry lub czerwone albo swędzące krosty,
- wysypka na skórze,
- ciężkie reakcje skórne, takie jak wysypka z powstawaniem pęcherzy (może również dotyczyć jamy ustnej i języka).

Lek Diflucan może mieć wpływ na wątrobę. Objawy ze strony wątroby obejmują:

- uczucie zmęczenia,
- utratę apetytu,
- wymioty,
- zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Diflucan i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane

Ponadto jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy;
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty;
- zwiększenie wartości testów czynności wątroby;
- wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, powodujące błądź, osłabienie i duszność,
- zmniejszenie apetytu,
- bezsenność, senność,
- drgawki, zawroty głowy, zaburzenia równowagi (uczucie wirowania), zaburzenia czucia, najczęściej w postaci mrowienia, kłucia lub drętwienia, zmiany smaku,
- zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej,
- ból mięśni,
- uszkodzenie wątroby oraz zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką),
- bąble, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość,
- uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

Rzadko występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi uczestniczących w obronie organizmu przed zakażeniami oraz komórek krwi pomagających powstrzymać krwawienie,
- czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, mogące być skutkiem zmniejszenia się liczby płytek krwi lub zmiany w obrębie innych komórek krwi,
- zmiany parametrów biochemicznych krwi (wysokie stężenie cholesterolu, lipidów we krwi),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- drżenie,
- zaburzenia w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca,
- niewydolność wątroby,
- reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie), w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne, opuchlizna ust lub twarzy,
- wypadanie włosów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIFLUCAN

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Diflucan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- **Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 60 ml): butelkę należy przechowywać dokładnie zakręconą. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.**
- **Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (butelka 175 ml): butelkę należy przechowywać dokładnie zakręconą. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.**
- Sporządzoną zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.
- Okres ważności sporządzonej zawiesiny wynosi 28 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diflucan

- Substancją czynną leku jest flukonazol.
- Ponadto lek zawiera: sacharozę, krzemionkę koloidalną bezwodną, tytanu dwutlenek (E 171), gumę ksantanową, sodu cytrynian, kwas cytrynowy bezwodny, benzoesan sodu oraz naturalny aromat pomarańczowy (zawierający olejek pomarańczowy oraz maltodekstrynę).

Jak wygląda lek Diflucan 10 mg/ml i 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i co zawiera opakowanie

Butelka 60 ml:

- Diflucan 10 mg/ml i 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest suchym, białym lub jasno szarym proszkiem. Po dodaniu wody do proszku (zgodnie z instrukcją dla personelu medycznego) utworzy się zawiesina o smaku pomarańczowym zawierająca równowartość 10 mg lub 40 mg flukonazolu w ml.
- każda butelka mieszaniny proszku i wody zawiera 35 ml zawiesiny.
- 5 ml łyżeczka z miarką i/lub 5 ml strzykawka z wciskany do butelki adapterem może być dostępna w celu ułatwienia prawidłowego odmierzenia dawki.

Butelka 175 ml:

- Diflucan 10 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest suchym, białym lub jasno szarym proszkiem. Po dodaniu wody do proszku (zgodnie z instrukcją dla personelu medycznego) utworzy się zawiesina o smaku pomarańczowym zawierająca równowartość 10 mg flukonazolu w ml.
- każda butelka mieszaniny proszku i wody zawiera 100 ml zawiesiny.
- w celu ułatwienia prawidłowego odmierzenia dawki dostępna jest nakrywka z miarką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Wytwórca

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej: <[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja rekonstytucji:

Po rekonstytucji zawiesina jest biała lub prawie biała o smaku pomarańczowym.

Dla butelki 60 ml:

1. Potrząsnąć butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Dodać małą ilość wody niegazowanej oraz intensywnie wstrząsnąć. Uzupełnić wodą do poziomu oznaczonego na butelce (odpowiada to dodaniu 24 ml wody).
3. Potrząsać przez 1 do 2 minut w celu uzyskania jednolitej zawiesiny.
4. Na etykiecie umieszczonej na butelce zapisać datę ważności sporządzonej zawiesiny (termin przydatności zawiesiny po sporządzeniu wynosi 28 dni).

Dla butelki 175 ml:

1. Potrząsnąć butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Dodać małą ilość niegazowanej wody oraz intensywnie wstrząsnąć. Uzupełnić wodą do poziomu oznaczonego na butelce (odpowiada to dodaniu 66 ml wody).
3. Potrząsać przez 1 do 2 minut w celu uzyskania jednolitej zawiesiny.
4. Na etykiecie umieszczonej na butelce zapisać datę ważności sporządzonej zawiesiny (termin przydatności zawiesiny po sporządzeniu wynosi 28 dni).

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diflucan i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 mg/ml roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Fluconazolium

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diflucan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diflucan
3. Jak stosować lek Diflucan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diflucan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIFLUCAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Diflucan należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Substancją czynną jest flukonazol.

Lek Diflucan stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby chorobotwórcze i można go także stosować w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami. Najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych są drożdżaki z rodzaju zwanego po łacinie *Candida*.

Dorośli

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w następujących zakażeniach grzybiczych:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu,
- kokcydiodiomikoza – choroba układu oddechowego,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych,

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych,
- zapobiegania nawrotom drożdżakowych zakażeń błon śluzowych,
- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (u pacjentów z osłabionym, nieprawidłowo działającym układem odpornościowym).

Dzieci i młodzież (w wieku od 0 do 17 lat)

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku w celu leczenia następujących zakażeń grzybiczych:

- zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – zakażenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła,
- zakażenia wywołane przez drożdżaki *Candida* i wykryte we krwi, narządach wewnętrznych (np. serce, płuca) lub drogach moczowych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych – grzybicze zakażenie mózgu.

Lek Diflucan można stosować również w celu:

- zapobiegania zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo),
- zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIFLUCAN

Kiedy nie stosować leku Diflucan

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na flukonazol, na inne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diflucan. Objawami mogą być swędzenie, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu.
- Jeśli pacjent stosuje astemizol, terfenadynę (leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii).
- Jeśli pacjent stosuje cyzapryd (w leczeniu zaburzeń żołądka).
- Jeśli pacjent stosuje pimozyd (w leczeniu zaburzeń umysłowych).
- Jeśli pacjent stosuje chinidynę (w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- Jeśli pacjent stosuje erytromycynę (antybiotyk do leczenia zakażeń).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diflucan

Należy poinformować lekarza jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- u pacjenta stwierdzono choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta we krwi wykryto zaburzenia stężenia potasu, wapnia lub magnezu,
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne (swędzenie, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu).

Stosowanie innych leków

Należy **niewzłocznie** powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu astemizolu, terfenadyny (leki przeciwhistaminowe stosowane w alergii) lub cyzaprydu (stosowanego w zaburzeniach żołądka), lub pimozydu (stosowanego w zaburzeniach umysłowych), lub chinidyny (stosowanej w zaburzeniach rytmu serca), lub erytromycyny (antybiotyku stosowanego w leczeniu infekcji), ponieważ nie należy ich stosować razem z lekiem Diflucan (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Diflucan”).

Są również inne leki, które mogą oddziaływać z lekiem Diflucan.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien się upewnić, że lekarz jest o tym poinformowany:

- ryfampicyna lub ryfabutyna (antybiotyki do leczenia zakażeń),
- alfentanyl, fentanyl (leki znieczulające),
- amitryptylina, nortryptylina (leki przeciwdepresyjne),
- amfoterycyna B, worykonazol (leki przeciwgrzybicze),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi, zapobiegające tworzeniu się skrzepów krwi (warfaryna lub podobne leki),
- benzodiazepiny (midazolam, triazolam lub inne podobne leki) ułatwiające zasypanie lub uspakajające,
- karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki),
- nifedypina, isradypina, amlodypina, felodypina i losartan (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus (zapobiegające odrzuceniu przeszczepów),
- cyklofosfamid, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna lub inne podobne leki) stosowane w leczeniu chorób nowotworowych,
- halofantryna (stosowana w leczeniu malarii),
- statyny (atorwastatyna, symwastatyna i fluwastatyna lub inne podobne leki) stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu,

- metadon (lek przeciwbólowy),
 - celekoksyb, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak (niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ),
 - doustne środki antykoncepcyjne,
 - prednizolon (steroid),
 - zydowudyna, znana również jako AZT; sakwinawir (stosowane u pacjentów z HIV),
 - leki przeciwcukrzycowe, takie jak chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd lub tolbutamid,
 - teofilina (stosowana w astmie),
- witamina A (uzupełnienie diety).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku Diflucan u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub drgawki.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diflucan

1 ml leku Diflucan zawiera 0,154 mmol sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIFLUCAN

Lek Diflucan będzie podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci powolnego wlewu do żyły (infuzja dożylna). Lek Diflucan jest dostarczany w postaci roztworu i nie będzie dalej rozcieńczany. Szczegółowe informacje dla fachowego personelu medycznego zamieszczono na końcu ulotki.

Zalecane zwykle dawkowanie, zależnie od rodzaju zakażenia, przedstawiono poniżej. Jeśli pacjent ma wątpliwości dotyczące otrzymywania leku Diflucan, powinien zapytać się lekarza lub pielęgniarki.

Dorośli

Wskazanie	Dawkowanie
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	400 mg w pierwszej dobie, następnie 200 mg do 400 mg raz na dobę przez 6 do 8 tygodni lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka jest zwiększona do 800 mg
Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	200 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie kokcydioidomikozy	200 mg do 400 mg raz na dobę od 11 miesięcy do 24 miesięcy lub w razie konieczności dłużej. Czasami dawka może zostać zwiększona do 800 mg

Leczenie zakażenia narządów wewnętrznych wywołanego przez drożdżaki <i>Candida</i>	800 mg w pierwszej dobie, następnie 400 mg raz na dobę do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Leczenie zakażenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i otarć w jamie ustnej związanych ze stosowaniem protez zębowych	200 mg do 400 mg w pierwszej dobie, następnie 100 mg do 200 mg do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zakażenia drożdżakowe (pleśniawki) błony śluzowej – dawka zależy od lokalizacji	50 mg do 400 mg raz na dobę przez 7 do 30 dni, do czasu, kiedy lekarz zaleci zakończenie leczenia
Zapobieganie zakażeniom błony śluzowej jamy ustnej i gardła	100 mg do 200 mg raz na dobę, lub 200 mg 3 razy na tydzień, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym (jeśli układ odpornościowy pacjenta jest słaby i nie funkcjonuje prawidłowo)	200 do 400 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta jest zwiększone ryzyko nawrotów zakażenia

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Należy podawać dawkę przepisaną przez lekarza (jak u pacjentów dorosłych lub jak u dzieci).

Dzieci w wieku do 11 lat

Maksymalna dawka u dzieci wynosi 400 mg na dobę.

Dawka będzie ustalona na podstawie masy ciała dziecka w kilogramach.

Wskazanie	Dawka dobową
Zakażenia drożdżakowe błon śluzowych jamy ustnej i gardła wywołane – dawka i długość leczenia zależą od ciężkości i miejsca zakażenia	3 mg/kg mc. (w pierwszej dobie można podać dawkę 6 mg/kg mc.)
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych lub drożdżakowe zakażenia narządów wewnętrznych	6 do 12 mg/kg mc.
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u dzieci (jeśli układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo)	3 do 12 mg/kg mc.

Dawkowanie u dzieci w wieku od 0 do 4 tygodni życia

Dzieci w wieku od 3 do 4 tygodni życia

Taka sama dawka jak wyżej, ale podawana co drugi dzień. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 48 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 2 tygodni życia

Ta sama dawka co powyżej podawana co 3 dni. Maksymalna dawka wynosi 12 mg/kg m.c. co 72 godzin.

Czasami lekarz może zalecić inne dawkowanie. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podaje się dawkę zwykle stosowaną u dorosłych, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz może zalecić zmianę dawkowania, w zależności od czynności nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Diflucan

Jeśli pacjent jest przekonany, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Diflucan należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę. Do objawów potencjalnego przedawkowania można zaliczyć zaburzenia słuchu, widzenia, odczucia i myślenie o rzeczach nierealnych, (omamy i zachowania paranoidalne).

Pominięcie zastosowania leku Diflucan

Ponieważ lek ten stosowany jest pod ścisłą kontrolą lekarską, jest mało prawdopodobne, aby dawka została pominięta. Jednakże, jeśli pacjent przypuszcza, że dawka została pominięta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diflucan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić **reakcje alergiczne**, jednak ciężkie reakcje alergiczne są rzadkie. Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi**:

- nagłe sapanie, trudności w oddychaniu lub ucisk w piersi,
- opuchlizna powiek, twarzy lub ust,
- swędzenie całego ciała, zaczerwienienie skóry lub czerwone albo swędzące krosty,
- wysypka na skórze,
- ciężkie reakcje skórne, takie jak wysypka z powstawaniem pęcherzy (może również dotyczyć jamy ustnej i języka).

Lek Diflucan może mieć wpływ na wątrobę. Objawy ze strony wątroby obejmują:

- uczucie zmęczenia,
- utratę apetytu,
- wymioty,
- żółtolenie skóry lub białkówki oka (żółtaczk).

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Diflucan i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Inne działania niepożądane

Ponadto jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy;
- ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty;
- zwiększenie wartości testów czynności wątroby;
- wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, powodujące błądź, osłabienie i duszność,
- zmniejszenie apetytu,
- bezsenność, senność,

- drgawki, zawroty głowy, zaburzenia równowagi (uczucie wirowania), zaburzenia czucia, najczęściej w postaci mrowienia, klucia lub drętwienia, zmiany smaku,
- zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej,
- ból mięśni,
- uszkodzenie wątroby oraz zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką),
- bąble, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość,
- uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

Rzadko występujące działania niepożądane (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi uczestniczących w obronie organizmu przed zakażeniami oraz komórek krwi pomagających powstrzymać krwawienie,
- czerwone lub purpurowe przebarwienia skóry, mogące być skutkiem zmniejszenia się liczby płytek krwi lub zmiany w obrębie innych komórek krwi,
- zmiany parametrów biochemicznych krwi (wysokie stężenie cholesterolu, lipidów we krwi),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- drżenie,
- zaburzenia w badaniu EKG, zaburzenia rytmu serca,
- niewydolność wątroby,
- reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie), w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie skóry, ciężkie reakcje skórne, opuchlizna ust lub twarzy,
- wypadanie włosów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIFLUCAN

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Diflucan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Szklane fiolki: Nie zamrażać.
- Plastikowe worki PVC: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać. Lek przeznaczony do jednorazowego użytku. Otwarty i niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diflucan

- Substancją czynną leku jest flukonazol.
- Każdy ml zawiera 2 mg flukonazolu.
- Ponadto lek zawiera: sodu chlorek, woda do wstrzykiwan oraz sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek Diflucan i co zawiera opakowanie

- Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.
- Szklana fiolka zawierająca 50 mg, 100 mg, 200 mg lub 400 mg flukonazolu lub 1, 5, 10 lub 20 plastikowych worków PVC zawierających 200 mg lub 400 mg flukonazolu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Wytwórca

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej: <[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Infuzję dożylną należy wykonywać z szybkością nieprzekraczającą 10 ml/minutę. Diflucan zawiera 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji, każde 200 mg (100 ml roztworu do infuzji) odpowiada 15 mmolom jonów sodowych i chlorkowych. Ponieważ lek Diflucan jest dostępny jako roztwór chlorku sodu należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Roztwór do infuzji flukonazolu jest zgodny z poniżej wymienionymi płynami:

- i) 5% i 20% roztwór glukozy;
- j) roztwór Ringera;
- k) roztwór Hartmanna;
- l) roztwór chlorku potasu w roztworze glukozy;
- m) 4,2% i 5% roztwór wodorowęglanu sodu;
- n) Aminofin 3,5%
- o) 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu;
- p) Dialaflex (płyn do dializy wewnątrztrzewnowej Soln 6,36%).

Flukonazol można podawać w infuzji przez istniejący dostęp dożylny razem z jednym z wyżej wymienionych płynów. Chociaż nie ma specyficznych niezgodności, nie zaleca się przed wstrzyknięciem mieszania flukonazolu z innymi produktami leczniczymi.

Roztwór do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć niezwłocznie po przygotowaniu. W innym przypadku za podanie oraz warunki przechowywania odpowiada osoba podająca produkt leczniczy, czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C., chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczenia należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy obejrzeć czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie wytrącił się osad. Roztwór można użyć jedynie, jeśli jest on klarowny i nie zawiera widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.