

1. A GYÓGYSZER NEVE

Diflucan 2 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg flukonazol milliliterenként.

25 ml oldatos infúzió (1 injekciós üveg) 50 mg flukonazol tartalmaz.

50 ml oldatos infúzió (1 injekciós üveg) 100 mg flukonazol tartalmaz.

100 ml oldatos infúzió (1 injekciós üveg/PVC zsák) 200 mg flukonazol tartalmaz.

200 ml oldatos infúzió (1 injekciós üveg/PVC zsák) 400 mg flukonazol tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag:

Milliliterenként 9 mg nátrium-kloridot tartalmaz (ami 0,154 mmol nátriumnak felel meg) (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Diflucan az alábbi gombafertőzésekben javallott (lásd 5.1 pont).

A Diflucan felnőtteknél az alábbi kezelésekben javallott:

- Cryptococcus meningitis (lásd 4.4 pont).
- Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).
- Invazív candidiasis.
- Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis, oesophagealis candidiasist candiduriát és krónikus mucocutan candidiasist.
- Krónikus szájüregi atrophias candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), ha a szájhygiénia vagy a helyi kezelés nem elegendő.

A Diflucan felnőtteknél az alábbiakban felsorolt kórképekben profilaxisra javallott:

- Cryptococcus meningitis olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas.
- Olyan AIDS-es betegeknél, akiknél az oropharyngealis vagy oesophagealis candidiasis relapszusának kockázata magas.
- Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél (például malignus hematológiai betegség miatt kemoterápiát kapó betegek vagy haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegek) (lásd 5.1 pont).

A Diflucan 0-tól 17 éves korú, terminusra született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermeknél, gyermekeknél és serdülőknél javallott:

A Diflucan-t immunszupprimált betegeknél a nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis, oesophagealis), invazív candidiasis és Cryptococcus meningitis kezelésére, valamint a candida fertőzések profilaxisára alkalmazzák. A Diflucan fenntartó kezelésként alkalmazható a Cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére olyan gyermekeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas (lásd 4.4 pont).

A kezelés a tenyésztés és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül is elkezdhető, de az eredmények birtokában az antiinfektív terápiát annak megfelelően módosítani kell.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózist a gombafertőzés természetét és súlyosságát figyelembe véve kell megállapítani. A többszöri adagolást igénylő fertőzések kezelését addig kell folytatni, amíg a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi vizsgálatok eredményei az aktív gombafertőzés megszűnését nem jelzik. A kezelés idő előtti abbahagyása az aktív fertőzés recidivájához vezethet.

Felnőttek

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Cryptococcosis	- Cryptococcus meningitis kezelése	Telítő dózis: 400 mg az első napon. Következő dózis: napi egyszer 200 mg-400 mg	Általában legalább 6-8 hét. Életveszélyes fertőzésekben a napi dózis 800 mg-ra emelhető.
	- Cryptococcus meningitis relapszusának megelőzésére fenntartó terápiában olyan betegeknél, akiknél a kiújulás kockázata magas	Napi egyszer 200 mg	Napi 200 mg-os dózis korlátlan ideig
Coccidiomycosis		Napi egyszer 200 mg-400 mg	11 hónaptól 24 hónapig vagy ennél hosszabb ideig, a beteg állapotától függően. Bizonyos fertőzésekben, különösen meningealis megbetegedésekben napi 800 mg adása megfontolható.
Invazív candidiasis		Telítő dózis: 800 mg az első napon. Következő dózis: napi egyszer 400 mg	Candidaemiában a kezelés javasolt időtartama általában az első negatív hemokultúra eredmény és candidaemia jeleinek és tüneteinek az elmúlását követően még 2 hétig tart.

Javallatok		Adagolás	A kezelés időtartama
Nyálkahártya candidiasis kezelése	- Oropharyngealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: napi egyszer 100 mg-200 mg	7-21 nap (az oropharyngealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Oesophagealis candidiasis	Telítő dózis: 200 mg-400 mg az első napon. Következő dózis: napi egyszer 100 mg-200 mg	14-30 nap (az oesophagealis candidiasis remissziójáig). A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Candiduria	Napi egyszer 200 mg-400 mg	7-21 nap. A kezelés időtartama hosszabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek az immunfunkciója súlyosan károsodott.
	- Krónikus atrophias candidiasis	Napi egyszer 50 mg	14 nap
	- Krónikus mucocutan candidiasis	Napi egyszer 50 mg-100 mg	Legfeljebb 28 nap. A fertőzés súlyosságától vagy a meglévő immunszuppressziótól és a fertőzéstől függően hosszabb ideig.
Nyálkahártya candidiasis relapszusának megelőzése olyan HIV fertőzött betegeknél, akiknél magas a relapszus kockázata	- Oropharyngealis candidiasis	Napi egyszer 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor.	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
	- Oesophagealis candidiasis	Napi egyszer 100 mg-200 mg vagy 200 mg hetente háromszor	Immunszuppresszált betegeknél korlátlan ideig
Candida fertőzések profilaxisa tartósan neutropeniás betegeknél		Napi egyszer 200 mg-400 mg	A kezelést a neutropenia várt fellépésének időpontja előtt napokkal meg kell kezdeni és a neutrophilszám $1000/\text{mm}^3$ fölé emelkedését követő neutropeniából történő felépülést követően 7 napon át kell folytatni.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az adagolást a vesefunkcióhoz kell igazítani (lásd *Vesekárosodás*).

Vesekárosodás

A Diflucan elsősorban a vizelettel ürül, a hatóanyag változatlan formájában. Egyszeri adagolás esetén a dózis módosítása nem szükséges. Azoknál a károsodott vesefunkciójú betegeknél (beleértve a gyermekeket és serdülőket is), akik a flukonazol folyamatosan (többszöri dózisban) kapják, a kezdő dózis 50 mg-400 mg, figyelembe véve az adott indikációban javasolt napi dózist. A kezdő, telítő dózist követően a napi dózist (indikációtól függően) a következő táblázat alapján kell meghatározni:

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A javasolt dózis %-a
> 50	100%
≤ 50 (nem hemodializált betegek)	50%
Hemodializált betegek	100% minden hemodialízis után

A hemodializált betegeknél a javasolt adag 100%-át meg kell kapniuk minden hemodialízis után. Azokon a napokon, amikor nem történik dialízis, a betegeknél a kreatinin-clearance alapján csökkentett dózist kell megkapniuk.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a flukonazol májműködési zavarban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a napi 400 mg maximális dózist nem szabad túllépni.

Ahogy felnőttek hasonló fertőzéseiben, a kezelés időtartama a klinikai és mikológiai válaszon alapul. A Diflucan-t napi egyszeri dózisban kell alkalmazni.

A károsodott vesefunkciójú gyermek betegekre vonatkozó adagolást lásd a „Vesekárosodás” fejezetben. A flukonazol farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (a terminusra született újszülött csecsemőkre vonatkozó részt, akiknél elsősorban a vese fejletlensége gyakori, lásd lejjebb).

Csecsemők, kisgyermek és gyermekek (28 napostól 11 éves korig):

Javallat	Adagolás	Javaslatok
- Nyálkahártya candidiasis	Kezdő dózis: 6 mg/ttkg Ezt követő dózis: napi egyszer 3 mg/ttkg	Az egyensúlyi állapot mielőbbi elérése érdekében az első napon kezdő dózis alkalmazható
- Invazív candidiasis - Cryptococcus meningitis	Dózis: napi egyszer 6-12 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Cryptococcus meningitis relapszusok megelőzésére fenntartó kezelésként olyan gyermekeknél, akiknél magas a kiújulás kockázata	Dózis: napi egyszer 6 mg/ttkg	A betegség súlyosságától függően
- Candida fertőzések profilaxisa immunszupprimált betegeknél	Dózis: napi egyszer 3-12 mg/ttkg	A kialakult neutropenia mértékétől és időtartamától függően (lásd a felnőtt adagolást)

Serdülők (12-től 17 éves korig)

A testtömegtől és a pubertalis fejlődéstől függően, a felíró orvosnak kell meghatározni, hogy mely adagolás (felnőtt vagy gyermek) a legmegfelelőbb. Klinikai adatok azt mutatják, hogy a flukonazol clearance-e gyermekeknél magasabb a felnőtteknél megfigyelnél. Felnőtteknél 100, 200 és 400 mg dózisokkal elérhető hasonló szisztémás expozíció eléréséhez gyermekeknél 3, 6 és 12 mg/ttkg dózisok szükségesek.

Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 27 napos korig)

Az újszülöttek lassan választják ki a flukonazolt. A terminusra született újszülött csecsemőknél alkalmazott adagolást alátámasztó farmakokinetikai adatok száma kevés (lásd 5.2 pont).

Korcsoport	Adagolás	Javaslatok
Terminusra született újszülött csecsemők (0-tól 14 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 72 óránként kell adagolni	A 72 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni
Terminusra született újszülött csecsemők (15-től 27 napos korig)	A csecsemőknek, kisgyermeknek és gyermekeknek javasoltan azonos mg/ttkg dózist 48 óránként kell adagolni	A 48 óránként adagolt 12 mg/ttkg-os maximális dózist nem szabad túllépni

Az alkalmazás módja

A Diflucan *per os* (kapszula, por belsőleges szuszpenzióhoz és szirup formájában) vagy intravénás infúzióban (oldatos infúzióként) adható, az alkalmazás módja a beteg klinikai állapotától függ. Intravénás kezeléssel *per os* kezelésre – vagy fordítva – való áttérés esetén a napi dózist nem szükséges megváltoztatni.

A kezelőorvosnak az életkornak, testtömegnek és adagolásnak legmegfelelőbb gyógyszerformát és hatáserősséget kell felírnia. A kapszula gyógyszerforma nem alkalmas csecsemőknél és kisgyermeknekél történő alkalmazásra. Ennek a populációnak a kezelésére megfelelőbbek a flukonazol folyékony, *per os* alkalmazott gyógyszerformái.

Az intravénás infúzió beadásának a sebessége a 10 ml/perc-et nem haladhatja meg. A Diflucan 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatban van formulálva, 200 mg-onként (100 ml-es injekciós üveg/PVC zsák) 15 mmol Na⁺ és Cl⁻ iont tartalmaz. Mivel a Diflucan nátrium-klorid oldatban oldva érhető el, azoknál a betegeknél, akiknél a nátrium vagy a folyadékbevitel korlátozása szükséges, a folyadékbevitel sebességénél ezt figyelembe kell venni.

A készítmény beadás előtti feloldásával kapcsolatos információkért lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb rokon azol-származékokkal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Egy többszöri dózisú gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat eredményei alapján a terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik a Diflucan-t napi 400 mg-os vagy ezt meghaladó, többszöri dózisban kapják. Egyéb, ismert QT-szakasz megnyúlást okozó és a citokróm P450 (CYP) 3A4 által metabolizált gyógyszerek, mint például ciszaprid, asztemizol, pimozid, kinidin és eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik flukonazolt kapnak (lásd 4.4 és 4.5 pontok).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tinea capitis

A flukonazolt vizsgálták gyermekeknél tinea capitis kezelésére. Nem bizonyult jobbnak („superior”), mint a grizeofulvin, és az összesített sikerarány 20%-nál kevesebb volt. Ezért a Diflucan-t nem szabad tinea capitis kezelésére alkalmazni.

Cryptococcosis

Az egyéb lokalizációjú cryptococcosisok (pl. pulmonalis és cutan cryptococcosis) kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlást lehessen adni.

Mély endémiás mycosisok

Az endémiás mycosisok egyéb formáinak, például a paracoccidioidomycosis, a lymphocutan sporotrichosis és a histoplasmosis kezelésével kapcsolatosan a flukonazol hatásosságára vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, ami megakadályozza, hogy az adagolásra vonatkozó specifikus ajánlást lehessen adni.

Veseműködés

A Diflucan-t veseműködési zavarban szenvedő betegeknél megfelelő körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Mellékvese-elégtelenség

Ismert, hogy a ketokonazol mellékvese-elégtelenséget okoz, és ez a flukonazolra is érvényes lehet, habár ritkán észleltek ilyet.

A prednizonnal való egyidejű alkalmazással kapcsolatos mellékvese-elégtelenség leírását lásd a 4.5 pontban („A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre”).

Hepatobiliaris rendszer

Májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni.

A Diflucan alkalmazása mellett súlyos, esetenként halálos kimenetelű hepatotoxicitás ritka eseteit írták le, elsősorban súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél. A flukonazzal társuló hepatotoxicitás eseteiben a napi összdózissal, a kezelés időtartamával, a beteg nemével vagy korával való egyértelmű összefüggést nem figyeltek meg. A flukonazol hepatotoxicitása a kezelés felfüggesztését követően általában reverzibilis volt.

Azok a betegek, akiknél a flukonazol-kezelés során a májfunkciós tesztek kórossá válnak, szorosabb monitorozást igényelnek súlyosabb májkárosodás kialakulásának tekintetében.

A beteget tájékoztatni kell a súlyos hepaticus hatásra utaló tünetekről (jelentős gyengeség, étvágytalanság, tartós hányinger, hányás és icterus). A flukonazol-kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

Cardiovascularis rendszer

Bizonyos azolok, köztük a flukonazol alkalmazása az elektrokardiogramon a QT-szakasz megnyúlásával járhat. A flukonazol az egyenirányító káliumcsatorna-áram (I_{Kr}) gátlásán keresztül idézi elő a QT-szakasz megnyúlását. Az egyéb gyógyszerek (mint például az amiodaron) által kiváltott QT-szakasz-megnyúlást a citokróm P450 (CYP) 3A4 gátlása felerősítheti. A forgalomba hozatalt követően a QT-szakasz megnyúlásának nagyon ritka eseteiről és *torsades de pointes*-ről számoltak be Diflucan-t szedő betegeknél. Ezekben a beszámolókból olyan súlyos állapotú betegekről is említést tettek, akiknek több rizikófaktoruk is volt, például strukturális szívbetegség, elektrolit eltérések és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a QT-szakasz megnyúlásához. A hypokalaemiás és előrehaladott szívelégtelenséggel élő betegek esetében az életveszélyes ventricularis arrhythmia és a *torsades de pointes* kialakulásának kockázata fokozott.

A Diflucan-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ritmuszavar kialakulására hajlamosító állapot áll fenn.

Ellenjavallt az egyidejű alkalmazás olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek ismertén QT-szakasz megnyúlást okoznak, és amelyek a citokróm P450 (CYP) 3A4-en keresztül metabolizálódnak (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

Halofantrin

Kimutatták, hogy a halofantrin javasolt terápiás dózisban alkalmazva megnyújtja a QTc-szakaszt és a CYP3A4 egyik szubsztrátja. Ezért a flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrreakciók

A flukonazol-kezelés során a betegeknél ritkán exfoliatív bőrreakciók, például Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis jelentkeztek. Az AIDS-es betegek hajlamosabbak számos gyógyszer által kiváltott, súlyos bőrreakciók megjelenésére. Ha felületes gombafertőzés miatt kezelt betegnél a flukonazol adásával összefüggésbe hozható bőrkiütés alakul ki, a további terápiát ezzel a gyógyszerrel meg kell szakítani. Ha invazív/szisztémás gombafertőzésben szenvedő betegnél kiütés jelentkezik, szoros ellenőrzés javasolt. Bullosus elváltozások vagy erythema multiforme kialakulása esetén azonban a flukonazol adását abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Ritka esetekben anaphylaxiás reakciókat jelentettek (lásd 4.3 pont).

Citokróm P450

A flukonazol közepesen erős CYP2C9- és CYP3A4-gátló. A flukonazol a CYP2C19 erős gátlószere is. Ellenőrizni kell azokat a Diflucan-nal kezelt betegeket, akiket egyidejűleg CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált, szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).

Terfenadin

A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor gondos ellenőrzés szükséges (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

Segédanyagok

A készítmény 0,154 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt

Ciszaprid: Cardialis eseményekről, beleértve a *torsades de pointes*-t is, számoltak be azoknál a betegeknél, akiknél ciszapridot és flukonazol egyidejűleg alkalmaztak. Egy kontrollós vizsgálatban megállapították, hogy napi egyszeri 200 mg flukonazol és napi négyszer 20 mg ciszaprid egyidejű alkalmazása a ciszaprid plazmaszintjének jelentős megemelkedését és a QTc-szakasz megnyúlását okozta. Flukonazol és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Terfenadin: Az azol-típusú gombaellenes szereket és terfenadint egyidejűleg szedő betegeknél a QTc-szakasz megnyúlása következtében kialakuló súlyos szívritmuszavarok jelentkezése miatt a flukonazzal interakciós vizsgálatot végeztek. Az egyik vizsgálat során, melyet a flukonazol 200 mg-os napi dózisával végeztek, nem sikerült igazolni a QTc-szakasz meghosszabbodását. Egy másik vizsgálatban, melyet a flukonazol napi 400 mg-os és 800 mg-os dózisával végeztek, bebizonyították, hogy a flukonazol napi 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak alkalmazása jelentősen megnöveli az egyidejűleg adott terfenadin plazmaszintjét. A flukonazol 400 mg-os vagy nagyobb dózisainak terfenadinnal történő kombinációs alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flukonazol 400 mg-nál alacsonyabb napi dózisainak terfenadinnal történő egyidejű alkalmazásakor fokozott ellenőrzés szükséges.

Asztemizol: A flukonazol asztemizollal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti az asztemizol clearance-ét. Ennek eredményeként a megemelkedett asztemizol plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsades de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és az asztemizol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pimozid: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol pimoziddal történő egyidejű alkalmazása a pimozid metabolizmusának gátlását eredményezheti. A megemelkedett pimozid plazmakoncentráció a QT-szakasz megnyúlásához és ritkán *torsades de pointes* kialakulásához vezethet. A flukonazol és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Kinidin: Bár *in vitro* vagy *in vivo* nem vizsgálták, a flukonazol kinidinnel történő egyidejű alkalmazása a kinidin metabolizmusának gátlását eredményezheti. A kinidin alkalmazása QT-megnyúlással és ritkán *torsades de pointes* kialakulásával járhat. A flukonazol és a kinidin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Eritromicin: A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazáskor fennáll a fokozott cardiotoxicitás veszélye (megnyúlt QT-szakasz, *torsades de pointes*) és a következményes hirtelen szívhalál kockázata. A flukonazol és az eritromicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt

Halofantrin: A flukonazol a CYP3A4-gátló hatás következtében megemeli a halofantrin plazmakoncentrációját. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása fokozhatja a cardiotoxicitást (megnyúlt QT-szakasz, *torsades de pointes*) és ennek következtében a hirtelen halál kockázatát. Ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosan ajánlott:

Amiodaron: A flukonazol és az amiodaron egyidejű alkalmazása növelheti a QT-szakasz megnyúlását. Amennyiben a flukonazol és az amiodaron egyidejű alkalmazása szükséges, fokozott óvatossággal kell eljárni különösen a flukonazol nagy dózisu (800 mg) alkalmazása esetén.

A következő gyógyszerek flukonazzal történő egyidejű alkalmazása óvatosságot és a dózis módosítását igényli

Egyéb gyógyszerek hatása a flukonazolra

Rifampicin: Flukonazol és rifampicin egyidejű alkalmazása a flukonazol AUC-értékének 25%-os csökkenését, a felezési idejének 20%-kal történő megrövidülését eredményezte. Egyidejűleg rifampicinnel kezelt betegeknél a flukonazol dózisának emelése megfontolandó.

Interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy ha a *per os* flukonazolt étellel, cimetidinnel, antacidumokkal együtt vagy a csontvelő transzplantációhoz szükséges teljes test irradiációt követően alkalmazzák, nem következik be a flukonazol felszívódás klinikailag jelentős romlása.

Hidroklorotiazid: Egy farmakokinetikai interakciós vizsgálatban flukonazol szedő egészséges önkénteseknek egyidejűleg több dózis hidroklorotiazidot adtak, aminek hatására a flukonazol plazmakoncentrációjának 40%-os növekedését észlelték. Az ilyen mértékű hatás nem teszi szükségessé, hogy egyidejűleg diuretikumokkal kezelt betegek esetében módosítsák a flukonazol adagolási rendjét.

A flukonazol hatása egyéb gyógyszerekre

A flukonazol a citokróm P450 (CYP) 2C9 és 3A4 izoenzimek közepesen erős gátlószere. A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim erős gátlószere. A lent leírt megfigyelt/dokumentált kölcsönhatásokon felül a flukonazzal egyidejűleg alkalmazott CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 által metabolizált egyéb vegyületek plazmakoncentráció-növekedésének a kockázata is fennáll. Ezért ezen kombinációk alkalmazásakor megfelelő körültekintés szükséges és a beteget gondosan ellenőrizni kell. A flukonazol

hosszú felezési ideje miatt a flukonazol enzimgátló hatása a flukonazol-kezelés abbahagyását követően 4-5 napig fennmarad (lásd 4.3 pont).

Alfentanil: A flukonazol (400 mg) és az intravénás alfentanil (20 µg/ttkg) egyidejű alkalmazása során egészséges önkénteseknél az alfentanil AUC₁₀ értéke kétszeresére nőtt, valószínűleg a CYP3A4-gátlás által. Az alfentanil dózisének módosítása szükséges lehet.

Amitriptilin, nortriptilin: A flukonazol fokozza az amitriptilin és a nortriptilin hatását. A kombinált kezelés megkezdésekor és egy héttel azt követően az 5-nortriptilin és/vagy az S-amitriptilin koncentrációját meg lehet határozni. Ha szükséges, az amitriptilin/nortriptilin dózisének módosítani kell.

Amfotericin B: Normál és immunszupprimált fertőzött egereknél a flukonazol és az amfotericin B egyidejű alkalmazása a következő eredményeket mutatta: *Candida albicans*-szal történő szisztémás fertőzés esetén kismértékű additív antifungális hatást, nem volt kölcsönhatás a *Cryptococcus neoformans* okozta intracranialis fertőzésnél, és a két gyógyszer antagonizmusát az *Aspergillus fumigatus* okozta szisztémás fertőzéseknél. Ezen vizsgálatokban igazolt eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Antikoagulánsok: A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során, mint egyéb azol-típusú gombaellenes szerek esetén is, a flukonazol és warfarint együtt szedő betegeknél a prothrombin idő megnyúlásához társuló vérzéses eseményekről (véraláfutás, orrvérzés, gastrointestinalis vérzés, haematuria és melaena) számoltak be. Flukonazzal és warfarinnal történő egyidejű kezelés alatt a prothrombin idő legfeljebb a 2-szeresére nyúlt meg, feltehetőleg a warfarin CYP2C9-en keresztül történő metabolizmusának gátlása következtében. A kumarin-típusú vagy indandion antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél flukonazzal történő egyidejű alkalmazás során a prothrombin időt gondosan ellenőrizni kell. Az antikoaguláns dózisének módosítása szükséges lehet.

Benzodiazepinek (rövid hatásúak), azaz midazolám, triazolám: Midazolám szájon át történő adagolása után a flukonazol jelentősen növelte a midazolám szintjét és pszichomotoros hatását. 200 mg flukonazol és 7,5 mg midazolám egyidejű *per os* bevétele a midazolám AUC-értékét 3,7-szeresére, a felezési idejét 2,2-szeresére növelte. Napi 200 mg flukonazol és 0,25 mg triazolám egyidejű *per os* alkalmazása során a triazolám AUC-értéke 4,4-szeresére, felezési ideje 2,3-szorosára nőtt. A flukonazzal történő egyidejű alkalmazásakor megfigyelték, hogy a triazolám hatása erősebb volt és tovább tartott. Ha a flukonazzal kezelt betegeknél egyidejű benzodiazepin-kezelésre van szükség, meg kell fontolni a benzodiazepin dózisének csökkentését, és a beteget megfelelően monitorozni kell.

Karbamazepin: A flukonazol gátolja a karbamazepin metabolizmusát, és a szérumban a karbamazepin szint 30%-os emelkedését figyelték meg. Fennáll a karbamazepin-toxicitás kialakulásának veszélye. A karbamazepin dózismódosítása a koncentrációk mérési eredményeitől/a hatásoktól függően szükséges lehet.

Kalciumcsatorna-blokkolók: Egyes dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, izradipin, amlodipin, verapamil, felodipin) a CYP3A4 által metabolizálódnak. A flukonazol megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók szisztémás expozícióját. A nemkívánatos események rendszeres ellenőrzése javasolt.

Celecoxib: Flukonazzal (napi 200 mg) és celecoxibbal (200 mg) történő egyidejű kezelés során a celecoxib C_{max}-értéke 68%-kal, az AUC-értéke 134%-kal megemelkedett. Flukonazzal történő kombináció esetén a celecoxib dózis felének alkalmazására lehet szükség.

Ciklofoszfamid: Ciklofoszfamiddal és flukonazzal történő egyidejű kezelés a szérumban a bilirubinszint és a szérumban a kreatininszint emelkedését eredményezi. A kombináció a megemelkedett szérumban a bilirubinszint és szérumban a kreatininszint kockázatának fokozott figyelembevételével alkalmazható.

Fentanil: Egy esetben valószínűleg fentanil-flukonazol interakció okozta halálos kimenetelű fentanil-intoxikációról számoltak be. Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a flukonazol jelentősen késleltette a fentanil eliminációját. Az emelkedett fentanilszint légzésdepressziót

eredményezhet. A betegeket a légzésdepresszió potenciális kockázata miatt gondosan monitorozni kell. A fentanil dózisének módosítására lehet szükség.

HMG-CoA-reduktáz-gátlók: A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata fokozódik, ha a flukonazol a CYP3A4 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal, például atorvasztatinnal és szimvasztatinnal, vagy a CYP2C9 által metabolizált HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal, például fluvasztatinnal alkalmazzák egyidejűleg. Ha egyidejű kezelés szükséges, a betegnél figyelni kell a myopathia és a rhabdomyolysis tüneteit, és a kreatin-kinázszintet ellenőrizni kell. A HMG-CoA-reduktáz-gátlók szedését abba kell hagyni, ha jelentős kreatin-kináz emelkedést észlelnek, vagy myopathiát/rhabdomyolysist diagnosztizálnak, illetve gyanítanak.

Olaparib: A közepesen erős CYP3A4-gátlók, mint a flukonazol, emelik az olaparib plazmakoncentrációját; az egyidejű alkalmazás nem javasolt. Amennyiben a kombinációban történő alkalmazás elkerülhetetlen, az olaparib adagját napi kétszer 200 mg-ban kell korlátozni.

Immunszuppresszorok (azaz ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz):

Ciklosporin: A flukonazol jelentősen növeli a ciklosporin koncentrációt és AUC-t. Napi 200 mg flukonazzal és ciklosporinnal (2,7 mg/ttkg/nap) történt egyidejű kezelés alatt a ciklosporin AUC-je az 1,8-szeresére emelkedett. Ez a kombináció a ciklosporin koncentrációjának függvényében, a ciklosporin dózisének csökkentésével alkalmazható.

Everolimusz: Bár *in vivo* és *in vitro* nem vizsgálták, a flukonazol a CYP3A4 gátlásán keresztül növelheti az everolimusz szérumszintjét.

Szirolimusz: A flukonazol megemeli a szirolimusz plazmakoncentrációját, feltehetően a szirolimusz CYP3A4 és a P-glikoprotein által történő metabolizmusának gátlása következtében. Ez a kombináció a hatástól/koncentráció mérésektől függően a szirolimusz dózisének módosítása mellett alkalmazható.

Takrolimusz: A CYP3A4 által a vékonybélben történő takrolimusz-metabolizmus gátlása következtében a flukonazol legfeljebb ötszörösére emelheti a per os alkalmazott takrolimusz szérumszintjét. A takrolimusz intravénás alkalmazását követően jelentős farmakokinetikai változásokat nem figyeltek meg. A megemelkedett takrolimuszszint nephrotoxicitással társult. A per os alkalmazott takrolimusz dózisének a takrolimusz koncentrációjának függvényében csökkenteni kell.

Lozartán: A flukonazol gátolja a lozartán aktív metabolittá (E-3174) történő metabolizációját, mely aktív metabolit nagymértékben felelős az angiotenzin-II-receptor gátlásért, ami a lozartán-kezelés során alakul ki. A betegeknek folyamatosan ellenőrizniük kell a vérnyomásukat.

Metadon: A flukonazol megemelheti a metadon szérumszintjét. A metadon dózisének módosítására lehet szükség.

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: A flurbiprofén flukonazzal történő egyidejű alkalmazása a flurbiprofén önmagában történő alkalmazásához képest a flurbiprofén C_{max} -értékét 23%-kal, az AUC-értékét 81%-kal növelte meg. A racém-ibuprofén (400 mg) és a flukonazol egyidejű alkalmazása a racém-ibuprofén önmagában történő alkalmazásához képest hasonlóan, 15%-kal megemelte a farmakológiai aktív izomer [S(+)-ibuprofén] C_{max} -értékét és 82%-kal az AUC-értékét.

Bár specifikusan nem vizsgálták, a flukonazol megemelheti egyéb, a CYP2C9 által metabolizált NSAID-ok (pl. naproxén, lornoxikám, meloxicám, diklofenák) szisztémás expozícióját. Javasolt az NSAID-okhoz társuló nemkívánatos események és a toxicitás gyakori ellenőrzése. Az NSAID-ok dózisének módosítása szükséges lehet.

Fenitoin: A flukonazol gátolja a fenitoin májban történő metabolizmusát. 200 mg flukonazol és 250 mg intravénás fenitoin egyidejű, ismételt alkalmazása a fenitoin AUC_{24} 75%-os és a C_{min} 128%-os emelkedését okozta. Együttadásuk esetén a fenitoin toxicitás elkerülése céljából a szérumszintjét ellenőrizni kell.

Prednizon: Egy esetismertetésben beszámoltak arról, hogy egy prednizonnal kezelt májtranszplantált betegnél a 3 hónapos flukonazol-kezelés befejezését követően akut mellékvesekéreg-elégtelenség alakult ki. A flukonazol-kezelés abbahagyása feltehetően megemelkedett CYP3A4-aktivitást okozott, ami a prednizon fokozott metabolizmusához vezetett. Hosszú távú flukonazol- és prednizon-kezelésben részesülő betegeknél a flukonazol elhagyását követően fokozottan ellenőrizni kell a mellékvesekéreg elégtelenséget.

Rifabutin: A flukonazol megnöveli a rifabutin szérumszintjét, és a rifabutin AUC-értékének legfeljebb 80%-os emelkedéséhez vezet. Azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg flukonazzal és rifabutinnal kezeltek, uveitistről számoltak be. Kombinációs kezelés esetén a rifabutin toxicitás tüneteire gondolni kell.

Szakvinavir: A flukonazol a szakvinavir CYP3A4 által történő hepaticus metabolizációjának gátlása és a P-glikoprotein gátlás következtében a szakvinavir AUC-értékét kb. 50%-kal, a C_{max} -értékét kb. 55%-kal növeli. A szakvinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek interakciós vizsgálatokat, és a kölcsönhatás még kifejezettebb lehet. A szakvinavir dózisának módosítása szükséges lehet.

Szulfonilureák: Egészséges önkénteseknél a flukonazol meghosszabbította az egyidejűleg, per os alkalmazott szulfonilurea származékok (pl. klórpropamid, glibenklamid, glipizid és tolbutamid) szérumszintjét. Egyidejű alkalmazásuk esetén gyakori vércukorszint ellenőrzés és a szulfonilureák dózisának megfelelő csökkentése javasolt.

Teofillin: Egy placebo-kontrollos kölcsönhatás vizsgálatban a napi 200 mg flukonazol 14 napig történő alkalmazása a teofillin átlagos plazma clearance-ének 18%-os csökkenését eredményezte. A flukonazol-kezelés során ellenőrizni kell a teofillin-toxicitás jeleit azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú teofillin-kezelésben részesülnek, illetve egyéb okból a teofillin-toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve. A kezelést módosítani kell, ha a toxicitás jelei kialakulnak.

Tofacitinib: A tofacitinib expozíciója növekszik, ha a tofacitinibet olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyek egyrészt közepes mértékben gátolják a CYP3A4 izoenzimet, másrészt erős inhibitorai a CYP2C19 izoenzimnek (ilyen pl. a flukonazol). Ezért a tofacitinib adagjának csökkentése javasolt napi egyszer 5 mg-ra, amikor ilyen gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák.

Vinca-alkaloidok: Bár nem vizsgálták, valószínűleg a CYP3A4-gátló hatása miatt a flukonazol megemeli a vinca-alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmakoncentrációját és neurotoxicitáshoz vezethet.

A-vitamin: Egy esetismertetés alapján, ahol egy beteg all-transz-retinsav (az A-vitamin egyik savas formája) és flukonazol kombinációs kezelésben részesült, pseudotumor cerebri formájában központi idegrendszerrel kapcsolatos mellékhatások alakultak ki, melyek a flukonazol-kezelés abbahagyását követően megszűntek. Ez a kombináció alkalmazható, de a központi idegrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordulására gondolni kell.

Vorikonazol: (CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4-gátló): Per os vorikonazol (400 mg 12 óránként 1 napig, majd 200 mg 12 óránként 2,5 napig) és per os flukonazol 400 mg az 1. napon, majd 200 mg 24 óránként 4 napig) együttes alkalmazása 8 egészséges férfi vizsgálati alanyánál a vorikonazol C_{max} -ának és AUC_{τ} -nek sorrendben átlagosan 57%-os (90%-os CI: 20%, 107%) és 79%-os (90%-os CI: 40%, 128%) emelkedését idézte elő. A vorikonazol és a flukonazol dózisának és/vagy adagolási gyakoriságának ezt a hatást kiküszöbölő csökkentését nem határozták meg. Ha a vorikonazol sorozatosan a flukonazol után alkalmazzák, akkor a vorikonazzal járó nemkívánatos események monitorozása javasolt.

Zidovudin: A flukonazol a per os alkalmazott zidovudin clearance-ének kb. 45%-os csökkenése következtében a zidovudin C_{max} -értékét 84%-kal, az AUC-értékét pedig 74%-kal emeli meg. A zidovudin felezési ideje ennek megfelelően kb. 128%-kal megnyúlt a flukonazzal történő egyidejű kezelés követően. Az ilyen kombinált terápiában részesülő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a

zidovudinnal összefüggő mellékhatások kialakulását. A zidovudin dózisának csökkentése mérlegelhető.

Azitromicin: Egy nyílt, randomizált, háromszorosan keresztezett elrendezésű, 18 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálat egyetlen 1200 mg-os, per os adott azitromicin adag egyetlen 800 mg-os, per os adott flukonazol adag farmakokinetikájára gyakorolt hatását, valamint a flukonazolnak az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelte. A flukonazol és az azitromicin között nem volt jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás.

Orális fogamzásgátlók: Két farmakokinetikai vizsgálatot végeztek egy kombinált orális fogamzásgátló és a flukonazol ismételt dózisaival. Az 50 mg-os flukonazol vizsgálatban nem volt a hormonszintekre kifejtett releváns hatás, míg napi 200 mg mellett az etinil-ösztadiol AUC-értéke 40%-kal, a levonorgesztrell AUC-értéke 24%-kal nőtt. A flukonazol ezen dózisaival ismételt alkalmazása ezért valószínűleg nem befolyásolja a kombinált orális fogamzásgátlók hatásosságát.

Ivakaftor: Az ivakaftorral, amely egy tisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) potenciózó vegyület, egyidejűleg történő alkalmazás esetén az ivakaftor expozíciója 3-szorosra, a hidroximetil-ivakaftor (M1) expozíciója pedig 1,9-szeresre emelkedett. Az ivakaftor adagjának napi egyszeri 150 mg-ra történő csökkentése javasolt azoknál a betegeknél, akik közepesen erős CYP3A-gátlót is – pl. flukonazolt, ill. eritromicint – szednek egyidejűleg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Egy megfigyeléses vizsgálat arra utalt, hogy az első trimeszterben flukonazzal kezelt nőknél fokozott a spontán vetélés kockázata.

Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidiomycosis miatt nagy dózisu (400-800 mg/nap) flukonazzal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszpláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem világos.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Standard dózisu és rövid távú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisu és/vagy elnyújtott adagolással a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve a potenciálisan életet veszélyeztető fertőzésekben.

Szoptatás

A flukonazol átjut az anyatejbe, ahol a plazmakoncentrációhoz hasonló szintet ér el (lásd 5.2 pont). A flukonazol 150 mg-os dózisaival egyszeri alkalmazását követően a szoptatás folytatható. Többszöri alkalmazást vagy nagy dózisu flukonazol követően a szoptatás nem javasolt. Figyelembe kell venni a szoptatással járó fejlődési és egészségügyi előnyöket, az anyánál alkalmazandó Diflucan klinikai szükségességét, illetve azt, hogy a Diflucan alkalmazása vagy az anya háttérbetegsége milyen potenciális nemkívánatos hatásokat fejthet ki a szoptatott gyermekekre.

Termékenység

A flukonazol nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diflucan-nak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Diflucan szedése alatt szédülés vagy

görcsrohamok (lásd 4.8 pont) jelentkezhetnek, és javasolni kell, hogy ezeknek a tüneteknek a jelentkezésekor ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban (>1/10) jelentett mellékhatások a fejfájás, a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger, a hányás, az emelkedett alanin-aminotranszferázszint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, az emelkedett alkalikus-foszfátaszint a vérben és a kiütés.

A Diflucan-kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték és jelentették az alábbi gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxia	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia	
Pszichiátriai kórképek		Somnolentia, insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Görcsrohamok, paraesthesia, szédülés, az érzés megváltozása	Tremor	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			<i>Torsades de pointes</i> (lásd 4.4 pont), QT-szakasz megnyúlás (lásd 4.4 pont)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger	Székrekedés, dyspepsia, flatulencia, szájszárazság		

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferázszint- emelkedés (lásd 4.4 pont), aszpartát-aminotranszferázszint- emelkedés (lásd 4.4 pont), a vér alkalikus-foszfataz szintjének emelkedése (lásd 4.4 pont)	Cholestasis (lásd 4.4 pont), icterus (lásd 4.4 pont), bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.4 pont)	Májelégtelenség (lásd 4.4 pont), hepatocellularis necrosis (lásd 4.4 pont), hepatitis (lásd 4.4 pont), hepatocellularis károsodás (lásd 4.4 pont)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés (lásd 4.4 pont)	Gyógyszer okozta bőrkiütés* (lásd 4.4 pont), urticaria (lásd 4.4 pont), pruritus, fokozott verejtékezés	Toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont), Stevens-Johnson szindróma (lásd 4.4 pont), akut generalizált exanthematosus pustulosis (lásd 4.4 pont), exfoliativ dermatitis, angiooedema, arcödéma, alopecia	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS szindróma)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, rossz közérzet, asthenia, láz		

* beleértve a fix gyógyszer-exanthemát

Gyermekek és serdülők

A gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások, illetve kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási mintázata és gyakorisága a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Vannak a Diflucan-nal történő túladagolásról szóló beszámolók. Egyidejűleg hallucinációkat és paranoid viselkedést jelentettek

Túladagolás esetén a tüneti kezelés (szükség esetén szupportív terápia és gyomormosás) adekvát lehet. A flukonazol nagymértékben kiválasztódik a vizeletbe. Forszírozott diurézis valószínűleg növeli az elimináció mértékét. Háromórás hemodialízis a plazmaszintet kb. 50%-kal csökkenti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek, triazol-származékok
ATC kód: J02AC01

Hatásmechanizmus

A flukonazol egy triazol-típusú antifungális szer. Elsődleges hatásmechanizmusa a gomba citokróom P-450 által mediált 14-alfa-lanoszterol demetiláció gátlása, mely a gomba ergoszterol bioszintézisének egy esszenciális lépése. A 14-alfa-metil-szterol akkumulációja korrelál a gomba sejtmembránjában bekövetkező, következményes ergoszterol vesztéssel, és felelős lehet a flukonazol gombaellenes hatásáért. Kimutatták, hogy a flukonazol szelektivebb a gomba citokróom P-450 enzimekre, mint a különböző emlős citokróom P-450 enzimrendszerekre.

Napi 50 mg flukonazol 28 napon át adagolva nem befolyásolta férfiaknál a tesztoszteron plazmakoncentrációját és fogamzóképes korú nőknél a szteroidkoncentrációt. Napi 200 mg-400 mg flukonazol nem befolyásolta klinikailag jelentősen egészséges önkéntes férfiak endogén szteroidszintjét, vagy annak ACTH-val stimulált válaszát. Antipirinnel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy a flukonazol egyszer vagy többször adott 50 mg-os dózisa nem befolyásolja az antipirin metabolizmusát.

In vitro érzékenység

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a klinikumban leggyakoribb *Candida* speciesekkel (beleértve a *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) szemben. A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra.

In vitro a flukonazol gombaellenes aktivitást fejt ki a *Cryptococcus neoformans* és a *Cryptococcus gattii* ellen, valamint az endémiás penészgombák, így a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Paracoccidioides brasiliensis* ellen is.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Állatkísérletekben a MIC-értékek és a *Candida* speciesek által okozott kísérletes mycosisok elleni hatékonyság között korrelációt figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban az AUC és a flukonazol dózisa között majdnem 1:1 lineáris összefüggés van. Szintén közvetlen, bár nem tökéletes az összefüggés az AUC vagy dózis és az oralis candidiasis és kisebb mértékben a candidaemia kezelésre adott sikeres klinikai válasza között. Hasonlóan a gyógyulás valószínűsége kisebb, ha a fertőzést olyan törzsek okozzák, melyeknél a flukonazol MIC-értéke magasabb.

Rezisztenciamechanizmusok

A *Candida* speciesek az azol-típusú gombaellenes szerekkel szemben számos rezisztenciamechanizmust fejlesztettek ki. Ismert, hogy az egy vagy több rezisztenciamechanizmust kifejlesztő gombatörzsek esetén a flukonazol minimális gátló koncentrációja (MIC) magas, mely hátrányosan befolyásolja az *in vivo* és klinikai hatékonyságot.

Non-albicans *Candida* speciesekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek flukonazolra (pl. *Candida krusei*). Ilyen esetben alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Határértékek (EUCAST ajánlás szerint)

A farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) adatok analízise, az *in vitro* érzékenység és a klinikai válasz alapján az EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing; Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága - Gombaellenes szerek érzékenységi vizsgálataival foglalkozó albizottság) meghatározta a flukonazol *Candida* speciestekre vonatkozó határértékeit (EUCAST Flukonazol rational document (2007.) 2. verzió). Ezeket felosztották speciestől független határértékekre, melyeket főként a PK/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciestek MIC eloszlásától függetlenek, és speciesthez kapcsolódó határértékekre, melyek a leggyakrabban humán fertőzést okozó speciestekre vonatkoznak. Ezeket a határértékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Gombaellenes szer	Speciesthez kapcsolódó határértékek (É≤/R>)					Speciestől független határértékek ^A É≤/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

É: Érzékeny, R: Rezisztens

A: A speciestől független határértékeket főleg a PK/PD adatok alapján határoztak meg, és az adott speciestek MIC eloszlásától függetlenek. Ezeket csak azokra a mikroorganizmusokra alkalmazzák, melyekre nincs specifikus határérték.

--: Érzékenységi vizsgálat nem javasolt, mert a speciest nem célpontja a gyógyszerrel történő kezelésnek.

IE: Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a kérdéses speciest a gyógyszerrel történő kezelésre érzékeny célpont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai *per os* és intravénás alkalmazást követően hasonlóak.

Felszívódás

Per os adagolást követően a flukonazol jól felszívódik, a plazmakoncentráció (és a szisztémás biohasznosulás) az intravénás alkalmazást követően elért plazmaszint 90%-ánál magasabb. A *per os* felszívódást az egyidejű táplálékfogyasztás nem befolyásolja. A plazma csúskoncentráció a bevételt követően 0,5-1,5 órán belül alakul ki. A plazmakoncentrációk a dózissal arányosak. Napi egyszeri adagolás mellett a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapot 4-5 nap alatt alakul ki. Az első napon a szokásos dózis kétszeresét adva a plazmakoncentráció már a második napon megközelíti a 90%-os dinamikus egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

A látszólagos megoszlási térfogat csaknem megfelel a test teljes vízterének. A plazmafehérjékhez kismértékben (11-12%-ban) kötődik.

A flukonazol minden vizsgált testfolyadékba jól penetrál. A nyálban és a köpetben a plazmaszinthez hasonló flukonazolszintet mértek. Gomba okozta meningitisben szenvedő betegeknél a cerebrospinalis folyadékban a flukonazol a plazmaszintnek kb. 80%-át éri el.

Magas, a szérumkoncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el a bőrben, mind a stratum corneumban, mind az epidermisben, dermisben és a verejtékben is. A flukonazol a stratum corneumban felhalmozódik, napi 1-szer 50 mg-os adagolás mellett 12 nap alatt 73 µg/g-os szöveti szint alakul ki, illetőleg 7 nappal a terápia abbahagyását követően a szint még mindig 5,8 µg/g. Heti 150 mg-os adagolással a második dózis után közvetlenül a stratum corneumban 23,4 µg/g, az ezt követő hetedik napon pedig 7,1 µg/g a koncentráció.

Körömgombásodás kezelésekor heti 150 mg-os dózist 4 hónapig adagolva az egészséges körömben 4,05 µg/g, a beteg körömben 1,8 µg/g-os szintet mértek. A terápia befejezése után még 6 hónappal később is kimutatható volt a körömben a flukonazol.

Biotranszformáció

A flukonazol csak kismértékben metabolizálódik. Egy radioaktív dózist csak a 11%-a választódik ki megváltozott formában a vizeletbe. A flukonazol a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimek közepesen erős inhibitora (lásd 4.5 pont). A flukonazol továbbá a CYP2C19 izoenzim egyik erős inhibitora.

Elimináció

A flukonazol plazma eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra. Elsősorban a vesén át ürül, a beadott dózis mintegy 80%-a változatlan gyógyszer formájában jelenik meg a vizeletben. A flukonazol-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Keringő metabolitokat nem mutattak ki.

A flukonazol hosszú felezési ideje vaginalis candidiasisban egyszeri dózisu alkalmazást, egyéb gombafertőzésekben pedig napi vagy heti egyszeri adagolást tesz lehetővé.

Farmakokinetika vesekárosodásban

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, (GFR < 20 ml/perc) a felezési idő 30-ról 98 órára emelkedik. Következésképpen, dóziscsökkentés szükséges. A flukonazol a hemodialízis és kisebb mértékben a peritonealis dialízis is eltávolítja. Három órás hemodialízist követően a flukonazol körülbelül 50%-a eliminálódik a vérből.

Farmakokinetika szoptatás során

Egy farmakokinetikai vizsgálatban tíz olyan laktáló nőnél, akik ideiglenesen vagy tartósan abbahagyták a csecsemőjük szoptatását, értékelték a flukonazol koncentrációját a plazmában és az anyatejben a Diflucan egyszeri 150 mg-os adagjának beadása után 48 óráig. A flukonazol átlagos koncentrációja az anyatejben hozzávetőlegesen 98%-a volt az anya plazmájában mért koncentrációnak. Az átlagos csúskoncentráció az anyatejben 2,61 mg/l volt 5,2 órával a dózis beadását követően. Az anyatejből származó flukonazol becsült napi dózisa a csecsemőknél (napi 150 ml/kg átlagos tejfogyasztást feltételezve) az anyatejben mért csúskoncentráció alapján napi 0,39 mg/kg, ami hozzávetőlegesen 40%-a a javasolt újszülöttkori (2 hetesnél fiatalabbaknál) dózist, illetve 13%-a a javasolt csecsemőkori dózist nyálkahártya-candidiasis kezelésére.

Farmakokinetika gyermekeknél

A farmakokinetikai adatokat 113 gyermekkorú beteg 5 klinikai vizsgálatában értékelték. Ebből 2 vizsgálatban egyetlen dózist alkalmaztak, míg 2-ben többszöri dózist, illetve egy vizsgálatot koraszülött csecsemőkön végeztek. Az egyik vizsgálat adatait nem lehetett értékelni, mert a gyógyszer formulálásának módját a vizsgálat közben megváltoztatták. További adatok álltak rendelkezésre egy úgynevezett „compassionate use” vizsgálatból.

Amikor 2-8 mg/ttkg flukonazol adtak 9 hónapos-15 éves gyermekeknek, az 1 mg/ttkg dózis egységre eső AUC-értéket körülbelül 38 µg×óra/ml-nek találták. Többszöri dózisok alkalmazásakor a flukonazol átlagos plazma felezési ideje 15 és 18 óra között változott, míg a megoszlási térfogat körülbelül 880 ml/ttkg volt. Egyszeri dózis adása után magasabb, körülbelül 24 órás flukonazol plazma felezési időt mértek. Ez az érték annak a flukonazol plazma felezési időnek felel meg, amit 3 mg/ttkg intravénás dózis alkalmazása után 11 napos-11 hónapos gyermekeknél mértek. Ebben a korcsoportban a megoszlási térfogat körülbelül 950 ml/ttkg volt.

Csecsemőkorban a flukonazzal szerzett tapasztalatok azokra a farmakokinetikai vizsgálatokra korlátozódnak, melyeket koraszülött csecsemőkkel végeztek. A terhesség 28. hetében világrajött 12 koraszülött csecsemőnél az első dózis beadásakor az átlagos életkor 24 óra (9-36 óra között), míg az átlagos születési testtömeg 0,9 kg (0,75-1,10 ttkg között) volt. A protokollt 7 beteg fejezte be, legfeljebb öt alkalommal adtak 6 mg/ttkg-os flukonazol dózist intravénás infúzióban, 72 óránként. Az átlagos felezési idő az első napon 74 óra volt (44-185 óra között), amely az idő múlásával a 7. npra átlagosan 53 órára (30-130 óra között), majd a 13. npra 47 órára csökkent (27-68 óra között). Az első napon a görbe alatti terület (AUC) 271 µg×óra/ml volt (173-385 µg×óra/ml között), amely a 7. npra

átlagosan 490 $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -rel nőtt (292-734 $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ között), míg a 13. napra átlagosan 360 $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -rel csökkent (167-566 $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ között). A megoszlási térfogat az első napon 1183 ml/ttkg volt (1070-1470 ml/ttkg között), amely az idő múlásával a 7. napra átlagosan 1184 ml/ttkg-ra (510-2130 ml/ttkg között), majd a 13. napra 1328 ml/ttkg-ra (1040-1680 ml/ttkg között) nőtt.

Farmakokinetika időseknél

A farmakokinetikai vizsgálatot 22 olyan, 65 éves vagy idősebb egyénnel végezték, akik egyszeri 50 mg-os orális flukonazol dózist kaptak. Közülük tíz beteg egyidejűleg diuretikumot is kapott. A C_{max} -értéke 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt és 1,3 órával a dózis alkalmazása után jelentkezett. Az AUC átlagos értéke $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$, az átlagos terminális felezési idő pedig 46,2 óra volt. Ezek a farmakokinetikai paraméter értékek magasabbak, mint fiatal férfi önkénteseknél mért megfelelő paraméterek értékei. A diuretikumok egyidejűleg történő alkalmazása nem változtatta meg jelentős mértékben az AUC- vagy a C_{max} -értékeket. Ezekon túlmenően, az idős emberek kreatinin-clearance-e (74 ml/perc), a vizeletből változatlan formában visszanyert gyógyszer százaléka (0-24 óra, 22%), valamint a flukonazol becsült renális clearance-e (0,124 ml/perc/ttkg) általában alacsonyabb volt, mint a fiatal önkénteseknél mért hasonló paraméterek. Ily módon úgy tűnik, hogy a flukonazol diszpozíciójában időseknél bekövetkező változás a csökkent vesefunkcióval kapcsolatos, amely jellemző erre a korcsoportra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem-klinikai jellegű vizsgálatok során csak a humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Karcinogenitás

A flukonazol napi 2,5 vagy 5 vagy 10 mg/ttkg-os dózisban (körülbelül a javasolt humán dózis 2-7-szerese) 24 hónapon át patkányoknak és egereknek szájon át adagolva nem mutatott karcinogenitást. Hím patkányokat napi 5 és 10 mg/ttkg dózissal kezelve a hepatocellularis adenomák előfordulási gyakorisága megnőtt.

Mutagenézis

A flukonazol metabolikus aktiválással vagy anélkül nem mutatott mutagenitást sem a *Salmonella typhimurium* 4 törzsében, sem az L5178Y egér lymphoma rendszerben. *In vivo* citogenetikai vizsgálatok (rágcsáló csontvelő sejtek flukonazol orális adása után), valamint *in vitro* (1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ flukonazzal kezelt emberi lymphocyták) nem mutatták kromoszóma mutáció jeleit.

Reprodukciós toxicitás

A flukonazol napi 5, 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózisban *per os* vagy napi 5, 25 illetve 75 mg/ttkg-os parenterális adagolásnál nem befolyásolta sem a hím, sem a nőtény patkányok szaporodását.

5 vagy 10 mg/ttkg dózisoknál nem voltak magzati hatások; 25 és 50 mg/ttkg és ennél magasabb dózisoknál a magzati anatómiai variánsok (számfeletti borda, vesemedence dilatáció) számának növekedését és a csontosodás elhúzódását figyelték meg. 80 mg/ttkg-tól 320 mg/ttkg dózisoknál az embriofetális növekedett a patkányoknál és a magzati abnormalitások közé tartozott a lengőborda, a szájpadasadék és a kóros craniofacialis csontosodás.

Per os alkalmazott 20 mg/ttkg dózisoknál az ellés időpontja kismértékben késett, intravénásan adott 20 mg/ttkg és 40 mg/ttkg dózisoknál néhány nőténynél dystociát és az ellés elhúzódását figyelték meg. Ebben a dózistartományban az ellés nehézségei a halvaszületések számának enyhe emelkedésében és az újszülöttek túlélésének csökkenésében nyilvánultak meg. A patkányok ellésére gyakorolt ezen hatás megfelel a nagy dózisban adott flukonazol ösztrogén-csökkentő hatásának. Ilyen hormonális változásokat flukonazzal kezelt nők esetében nem figyelték meg (lásd 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg: 5 év.

Rugalmas PVC zsák: 1 év.

Felbontás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. A fel nem használt infúziót ki kell dobni.

Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és annak körülményeiért, ami normál körülmények között 2°C - 8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a feloldást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Injekciós üveg: Nem fagyasztható!

Rugalmas PVC zsák: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval és alumínium kupakkal lezárt átlátszó, I-es típusú injekciós üveg.
Rugalmas PVC zsák.

Kiszerelési egységek:

1 injekciós üveg 25 ml oldatos infúziót tartalmaz.

1 injekciós üveg 50 ml oldatos infúziót tartalmaz.

1 injekciós üveg 100 ml oldatos infúziót tartalmaz.

1 injekciós üveg 200 ml oldatos infúziót tartalmaz.

1, 5, 10 vagy 20 db rugalmas PVC zsák 100 ml oldatos infúziót tartalmaz.

1, 5, 10 vagy 20 db rugalmas PVC zsák 200 ml oldatos infúziót tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A flukonazol intravénás infúzió a következő infúziós oldatokkal kompatibilis:

a) 5%-os és 20%-os dextróz

b) Ringer-oldat

c) Hartmann-oldat

d) Dextrózban oldott kálium-klorid

e) 4,2%-os és 5%-os nátrium-bikarbonát

f) 3,5%-os aminosin

g) 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%)

h) Dialaflex (interperitonealis dializáló oldat 6,36%)

A flukonazol egy már meglévő szereléken keresztül, a fent felsorolt infúziós oldatok egyikével együtt adható. Bár kifejezett inkompatibilitást nem észleltek, keverése egyéb gyógyszerekkel az infúzió előtt nem ajánlott.

Az oldatos infúzió csak egyszeri alkalmazásra való.

A feloldást aseptikus körülmények között kell végezni. Beadás előtt az oldatot ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e látható részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Az oldat csak akkor alkalmazható, ha az tiszta és részecskéktől mentes.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: II/3. csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
Magyarország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-1550/09 (1 x 100 ml injekciós üvegben)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1990. december 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. június 28.

A gyógyszerről részletes információ az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet internetes honlapján (<http://www.ogyei.gov.hu/>) található.