ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fluconazole Portfarma 50 mg cietās kapsulas
Fluconazole Portfarma 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena Fluconazole Portfarma 50 mg cietā kapsula satur 50 mg flukonazola (*Fluconazolum*).
Palīgvielas: viena cietā kapsula satur 16,60 mg laktozes monohidrāta.

Viena Fluconazole Portfarma 150 mg cietā kapsula satur 150 mg flukonazola (*Fluconazolum*).
Palīgvielas: viena cietā kapsula satur 49,8 mg laktozes monohidrāta un saulrieta dzelteno (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Fluconazole Portfarma 50 mg: cietā želatīna kapsula (izmērs 2) ar zaļu vāciņu un baltu korpusu, satur baltu vai gandrīz baltu pulveri ar vieglu raksturīgu smaržu;
Fluconazole Portfarma 150 mg: dzeltenas krāsas cietā želatīna kapsula (izmērs 0) satur baltu vai gandrīz baltu pulveri ar vieglu raksturīgu smaržu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Fluconazole Portfarma ir indicēts:

- Akūtas un recidivējošas maksts kandidozes ārstēšanai, kad par piemērotu uzskata sistēmisku terapiju.

- Orofaringeālās kandidozes ārstēšanai, tai skaitā pacientiem ar imunitātes traucējumiem, kuru cēlonis ir ļaundabīgas slimības vai iegūtais imūndeficīta sindroms (AIDS).

- Barības vada kandidozes ārstēšanai, tostarp pacientiem ar imūndeficīta slimībām, tādām kā iegūtu imūndeficīta sindromu (AIDS).

- Dziļas sistēmiskas kandidozes ārstēšanai.

- *Candida* sugu izraisītu infekciju profilaksei pacientiem ar neitropēniju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas vai citotoksisko ķīmijterapiju, vai radioterapiju.

- Atkārtotas orofaringeālas kandidozes profilaksei pacientiem ar AIDS.

- Kriptokoku meningīta ārstēšanai, tai skaitā AIDS pacientiem, pacientiem pēc orgānu transplantācijas, vai arī pacientiem ar citu iemeslu izraisītu imūnās sistēmas nomākumu.

- Balstterapijai, lai AIDS slimniekiem nepieļautu kriptokoku meningītu recidīvus.

Ir jāievēro oficiālās vietējās vadlīnijas attiecībā uz pareizu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Dienas devas lielums ir atkarīgs no sēnīšu infekcijas veida un smaguma pakāpes.
Vairumā maksts kandidozes gadījumu efekts ir vērojams pēc vienreizējas devas. Infekcijas, kuru gadījumā ir nepieciešamas atkārtotas preparāta devas, ir jāturpina ārstēt tik ilgi, kamēr klīniskie parametri vai laboratorisko izmeklējumu rezultāti nav pierādījuši, ka aktīvā sēnīšu infekcija ir izzudusi. Nepietiekami ilgas terapijas rezultātā ir iespējami aktīvās infekcijas recidīvi.
AIDS un kriptokoku meningīta, kā arī recidivējošas orofaringeālas kandidozes ārstēšanai parasti nepieciešama balstterapija, lai novērstu recidīvus.
Flukonazolu var nozīmēt orāli vai intravenozas infūzijas veidā ar maksimālo ātrumu 10 ml/min. Atkarībā no slimības smaguma pakāpes un slimnieka klīniskā stāvokļa preparāts var būt jāievada intravenozi. Ievadīšanas veida izvēle ir atkarīga no pacienta klīniskā stāvokļa. Pārejot no intravenozas flukonazola lietošanas uz perorālu lietošanu vai otrādi, tā dienas deva nav jāmaina.

Pieaugušie

1. Maksts kandidozes ārstēšana: 150 mg vienreizējas devas veidā.

2. Orofaringeālas kandidozes ārstēšanai, arī pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem, parastā deva ir 50 mg vienu reizi diennaktī 7-14 dienas; smagākos vai atkārtotos gadījumos var būt nepieciešami 100 mg diennaktī. Ja nepieciešams, ārstēšanas laiku var pagarināt, īpaši pacientiem ar smagiem imūnās funkcijas traucējumiem.

3. Barības vada kandidozes ārstēšanai parastā deva ir 50 mg vienu reizi diennaktī, atsevišķos gadījumos var būt nepieciešama lielāka 100 mg deva.

4. Kandidēmijas un citu invazīvo kandidožu gadījumā deva pirmajā diennaktī ir 400-800 mg, turpmākajās dienās 200-400 mg. Devas lielums atkarīgs no infekcijas veida un smaguma. Vairumā gadījumu ieteicamā trieciendeva ir 800 mg pirmajā dienā ar sekojošu 400 mg diennaktī uzturošo devu. Ārstēšanas ilgums, bieži līdz pat vairākām nedēļām, atkarīgs no klīniskās efektivitātes.

5. Orofaringeālās kandidozes profilaksei AIDS pacientiem ieteicamā flukonazola deva ir 50 mg vienu reizi dienā, bet to var palielināt līdz 100 mg pacientiem ar atkārtotu, smagu sēnīšu infekciju attīstības risku.

6. Candida izraisītu infekciju profilakse pacientiem ar neitropēniju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas vai sekojošas citotoksiskās ķīmijterapijas, vai radioterapijas deva ir 400 mg/dienā.

7a. Kriptokoku meningīta gadījumā ieteicamā deva ir 400 mg 1. dienā, vēlāk lietojot pa 200-400 mg vienu reizi dienā. Terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskās vai mikoloģiskās atbildes reakcijas, tomēr kriptokoku meningīta gadījumos tas parasti ir vismaz 6-8 nedēļas.

7b. Lai AIDS slimniekiem, kuri saņēmuši pilnu primārās terapijas kursu, nepieļautu kriptokoku meningīta recidīvus, var ordinēt 200 mg lielas flukonazola dienas devas uz nenoteiktu laiku.

Bērni

Flukonazolu nedrīkst lietot bērniem līdz 16 gadu vecumam, jo nav pietiekami pierādīta tā efektivitāte un drošība. Ja nav citas alternatīvas, jālieto tālāk ieteiktās devas.
Tāpat kā līdzīgu infekciju gadījumā pieaugušajiem, ārstēšanas ilgums ir balstīts uz klīnisko un mikoloģisko atbildes reakciju. Flukonazols jāievada vienu reizi dienā. Flukonazola kapsulas nav piemērotas bērniem jaunākiem par 5-6 gadu vecumu, sakarā ar grūtībām tās norīt. Tāpat ar kapsulām bieži nevar sasniegt nepieciešamo devu mg/kg.
Tādos gadījumos, kad esošās zāles nav piemērotas, tirgū ir pieejamas citas zāļu formas un stiprumi.
Sekojošas devas ir ieteicamas bērniem vecumā līdz 6 gadiem.
Maksimālā dienas deva bērniem ir 400 mg vienas dienas devas veidā un to nedrīkst pārsniegt.

Bērni no 6 gadu vecuma vai vecāki

1. Orofaringeālas kandidozes ārstēšanai, pat pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem, deva ir 3 mg/kg vienu reizi diennaktī 7-14 dienas. Lai ātrāk sasniegtu uzturošo devu, pirmajā dienā var ievadīt 6 mg/kg lielu trieciendevu.

   Barības vada kandidozes ārstēšanai parastā deva ir 3 mg/kg vienu reizi diennaktī, atsevišķos gadījumos var būt nepieciešama lielāka 6 mg/kg deva.

2. Dziļas sistēmiskas kandidozes ārstēšanai pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu devai jābūt 6-12 mg/kg diennaktī atkarībā no infekcijas smaguma un klīniskās, un mikoloģiskās atbildes reakcijas. Ārstēšanas ilgums tāpat ir atkarīgs no infekcijas smaguma, klīniskās un mikoloģiskās atbildes reakcijas.

3. Orofaringeālās kandidozes profilaksei AIDS pacientiem ieteicamā deva ir 3 mg/kg vienu reizi dienā, bet to var palielināt līdz 6 mg/kg/dienā pacientiem ar atkārtotu, smagu sēnīšu infekciju attīstības risku.

4. Candida izraisītu infekciju profilakse pacientiem ar neitropēniju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas deva ir 3-12 mg/kg/dienā atkarībā no neitropēnijas smaguma un ilguma.

5a. Kriptokoku meningīta ārstēšanai ieteicamā deva ir 6-12 mg/kg dienā atkarībā no slimības smaguma. Terapijas ilgums ir atkarīgs no klīniskās un mikoloģiskās atbildes reakcijas, bet tas parasti ir vismaz 6-8 nedēļas.

5b Lai bērniem ar AIDS, kuri saņēmuši pilnu primārās terapijas kursu, nepieļautu kriptokoku meningīta recidīvus, var ordinēt 6 mg/kg/dienā lielas flukonazola devas uz nenoteiktu laiku.

Bērniem ar pavājinātu nieru darbību: skatīt apakšpunktu *Pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem.*

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuriem nav pavājināta nieru darbība, jādod parastā deva.

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Flukonazols tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu neizmainītā veidā. Lietojot vienreizēji, devas korekcija nav nepieciešama. Lietojot atkārtoti, slimniekiem (t.sk. bērniem) ar nieru funkciju traucējumiem, sākumā būtu jāsaņem parastā trieciendeva. Pēc trieciendevas, dienas deva (pēc indikācijām) jāmaina atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts tabulā:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	**Procenti no ieteicamās devas**
> 50	100%

≤ 50 (bez dialīzes)	50%
Regulāra dialīze	100% pēc katras dialīzes

Ja gadījumā nav iespējams nodrošināt pareizu devu ar šo Flukonazola iepakojumu, ir pieejami arī citi Flukonazola iepakojumi.

4.3 Kontrindikācijas

Flukonazolu nav atļauts lietot pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret šīm zālēm, kādu no palīgvielām vai azoliem līdzīgām vielām.

Balstoties uz vairāku devu terapijas mijiedarbības pētījumiem, vienlaikus terfenadīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kas saņem flukonazolu atkārtoti 400 mg dienā vai lielākā devā. Vienlaicīga citu zāļu, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu un ko metabolizē enzīms CYP3A4, piemēram, cisaprīda, astemizola, pimozīda un hinidīna, lietošana pacientiem, kuri saņem flukanozolu, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā un 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Retos gadījumos, galvenokārt, pacientiem ar smagām blakusslimībām, tādām kā AIDS un vēzis, flukonazola lietošanas laikā novēro patoloģiskas aknu, nieru, hematoloģisko un bioķīmisko funkciju raksturojošo izmeklējumu rezultātu vērtības, taču to klīniskā nozīme un saistība ar terapiju ir neskaidra.

Flukonazols piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt arī 4.2).

Flukonazols bijis saistīts ar retiem nopietnas hepatotoksicitātes, tostarp arī nāves gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar nopietnām blakusslimībām. Ar flukonazolu saistītas hepatotoksicitātes gadījumā redzama sakarība starp kopējās dienas devas lielumu vai terapijas ilgumu, kā arī pacientu dzimumu vai vecumu nav novērota. Flukonazola hepatotoksicitāte parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju.

Pacientiem, kuriem rodas izmaiņas aknu funkciju testos flukonazola lietošanas laikā, nepieciešams regulāri pārbaudīt aknu funkcionālo stāvokli, lai pārliecinātos, vai neattīstās nopietni aknu bojājumi. Ja attīstās klīniskas pazīmes vai simptomi, kas var būt saistīti ar flukonazolu un liecina par aknu slimības attīstību, flukonazola lietošana jāpārtrauc. Pacientiem ārstēšanas laikā ar flukonazolu reti radās eksfoliatīvas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms un toksiska epidermāla nekrolīze. AIDS pacientiem ir lielāka tieksme uz nopietnām ādas reakcijām pret daudzām zālēm. Ja pacientiem, ārstējot virspusēju sēnīšu infekciju ar flukonazolu, uz ādas parādās izsitumi, ārstēšana ar flukonazolu ir jāpārtrauc. Ja pacientiem ar invazīvu/sistēmisku sēnīšu infekciju rodas ādas izsitumi, pacienti ir rūpīgi jānovēro, un ja veidojas pūšļveida bojājumi vai *erythema multiforme*, flukonazola lietošana ir jāpārtrauc.

Vienlaicīgas flukonazola dienas devu, kas mazākas par 400 mg, un terfenadīna lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga kontrole (skatīt apakšpunktus 4.3. Kontrindikācijas un 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

Tāpat kā lietojot citus azolus, retos gadījumos aprakstīta anafilakse.

Daži azoli, tostarp arī flukonazols, bijuši saistīti ar elektrokardiogrammas QT intervāla pagarināšanos. Pēcreģistrācijas novērojumu laikā pacientiem, kuri lietoja flukonazolu, QT intervāla pagarināšanās un *torsades de pointes* novērota ļoti reti. Minētās parādības aprakstītas nopietni slimiem pacientiem ar vairākiem vienlaicīgiem iespējami veicinošiem riska faktoriem, piemēram, strukturālu sirds slimību, elektrolītu traucējumiem un vienlaicīgu citu zāļu lietošanu.

Pacientiem ar šiem potenciāli aritmiju veicinošajiem stāvokļiem flukonazols jālieto piesardzīgi.

Flukonazols piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt arī 4.2).

Flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Pacienti, kurus ārstē ar flukonazolu un kuri vienlaikus lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu un ko metabolizē CYP2C9 un CYP3A4, ir jākontrolē (skatīt apakšpunktu 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

Fluconazole Portfarma kapsulas satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šādu kombināciju lietošana ir kontrindicēta:

Cisaprīds: pacientiem, kas lieto flukonazolu kopā ar cisaprīdu, novērotas sirdslēkmes, tostarp *torsades de pointes*. Kontrolēta pētījuma laikā konstatēts, ka vienlaicīga 200 mg lielu flukonazola devu lietošana vienu reizi dienā un 20 mg lielu cisaprīda devu lietošana četras reizes dienā izraisa ievērojamu cisaprīda koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QT intervāla pagarināšanos. Vienlaicīga terapija ar flukonazolu un cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3. Kontrindikācijas).

Terfenadīns: zāļu mijiedarbības pētījumi veikti, jo vienlaikus ārstēšanas laikā ar azolu grupas zālēm un terfenadīnu pacientiem sekundāri pēc QTc intervāla pagarināšanās radās nopietni sirdsdarbības ritma traucējumi. Vienā pētījumā, lietojot 200 mg flukonazola dienā, QTc intervāla pagarināšanos nekonstatēja. Citā pētījumā, lietojot 400 mg un 800 mg flukonazola dienā, konstatēja, ka 400 mg vai lielāka flukonazola dienas deva nozīmīgi palielina terfenadīna līmeni plazmā, ja abas zāles tiek lietotas vienlaikus. Vienlaikus terapija ar terfenadīnu un flukonazolu 400 mg vai lielākā devā ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 Kontrindikācijas). Lietojot par 400 mg mazāku flukonazola devu vienlaikus ar terfenadīnu, pacients ir rūpīgi jānovēro.

Astemizols: vienlaicīga flukonazola un astemizola lietošana var samazināt astemizola klīrensu. Tā rezultātā palielinās astemizola koncentrācija plazmā, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti *torsades de pointes* aritmiju. Vienlaikus terapija ar flukonazolu un astemizolu ir kontrindicēta.

Pimozīds: lai gan pētījumi *in vitro* vai *in vivo* nav veikti, vienlaicīgas flukonazola un pimozīda lietošanas rezultātā var tikt nomākts pimozīda metabolisms. Paredzams, ka flukonazols palielinās pimozīda koncentrāciju, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un reti potenciāli dzīvībai bīstamu *torsades de pointes* tipa aritmiju. Vienlaicīga flukonazola un pimozīda lietošana ir kontrindicēta.

Šādu kombināciju lietošana nav ieteicama:

Eritromicīns: vienlaicīga flukonazola un eritromicīna lietošana var paaugstināt kardiotoksicitātes (QT intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes*) un pēkšņas šo sirdsdarbības traucējumu izraisītas nāves risku. No šīs kombinācijas ir jāizvairās.

Vienlaicīga citu turpmāk minēto zāļu lietošana rada nepieciešamību ievērot piesardzību un pielāgot devas:

Zāles, kas ietekmē flukonazolu:

Hidrohlortiazīds: farmakokinētikas mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgiem, kas vienlaikus lietoja flukonazolu un vairākas hidrohlortiazīda devas, flukonazola koncentrācija plazmā palielinājās par 40%. Ārstējot pacientus vienlaikus ar flukonazolu un diurētiskiem līdzekļiem, ārstam jāpievērš

uzmanība šim faktam, bet flukonazola deva nav jāmaina.

Rifampicīns: lietojot vienlaikus flukonazolu un rifampicīnu, par 25% samazinājās flukonazola AUC un par 20% saīsinājās flukonazola eliminācijas pusperiods. Pacientiem, kas vienlaikus saņem rifampicīnu, jāapsver devas palielināšana.

Flukonazola ietekme uz citām zālēm:

Flukonazols ir spēcīgs citohroma P450 (CYP) izoenzīma 2C9 inhibitors un vidēji stiprs CYP3A4 inhibitors. Papildus tālāk minētai novērotai/dokumentētai mijiedarbībai pastāv risks, ka, lietojot vienlaikus ar flukonazolu, palielināsies citu CYP2C9 vai CYP3A4 metabolizētu zāļu koncentrācija plazmā. Tādēļ, lietojot šīs kombinācijas, vienmēr jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro. Flukonazola ilgā eliminācijas pusperioda dēļ pēc ārstēšanas pārtraukšanas tā enzīmus inhibējošā ietekme var saglabāties vēl 4-5 dienas (skatīt apakšpunktu 4.3).

Alfentanils: pētījuma laikā pēc vienlaicīgas flukonazola lietošanas ir novērota alfentanila izkliedes tilpuma un $T_{½}$ pagarināšanās. Iespējamas šādas iedarbības mehānisms ir flukonazola izraisīts CYP3A4 aktivitātes nomākums. Var būt jāpielāgo alfentanila deva.

Amitriptilīns, nortriptilīns: flukonazols pastiprina amitriptilīna un nortriptilīna iedarbību. 5-nortriptilīna un/vai S-amitriptilīna koncentrāciju var noteikt kombinētās terapijas sākumā un pēc vienas nedēļas. Ja nepieciešams, jāpielāgo amitriptilīna/nortriptilīna deva.

Amfotericīns B: inficētām normālām pelēm un pelēm ar nomāktu imūnsistēmas darbību vienlaikus lietojot flukonazolu un amfotericīnu B, ir iegūti šādi rezultāti: neliela papildinoša pretsēnīšu iedarbība sistēmiskas *C. albicans* infekcijas gadījumā, nekāda mijiedarbība intrakraniālas *Cryptococcus neoformans* infekcijas gadījumā un abu preparātu antagonisms sistēmiskas *A. fumigatus* infekcijas gadījumā. Šo pētījumu laikā iegūto rezultātu klīniskā nozīme nav zināma.

Antikoagulanti: zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem vīriešiem flukonazols pagarināja protrombīna laiku pēc varfarīna lietošanas (12%). Pēcreģistrācijas laikā, tāpat kā lietojot citas azolu grupas zāles, pacientiem, kas lietoja vienlaikus flukonazolu un varfarīnu, ziņots par asiņošanu (sasitumi, deguna asiņošana, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, asins piejaukums urīnam un izkārnījumiem) palielināta protrombīna laika dēļ. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar kumarīna atvasinājumiem, rūpīgi jākontrolē protrombīna laiks. Var būt jāpielāgo varfarīna deva.

Azitromicīns: atklātā, randomizētā, trīs virzienu krusteniskā pētījumā ar 18 veseliem cilvēkiem tika vērtēta vienreizēju 1200 mg lielu perorālu azitromicīna devu ietekme uz vienreizēju 800 mg lielu perorālu flukonazola devu farmakokinētiku, kā arī flukonazola ietekme uz azitromicīna farmakokinētiku. Nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp flukonazolu un azitromicīnu netika novērota.

Benzodiazepīni (īslaicīgas darbības): pēc perorālas midazolāma lietošanas flukonazols izraisīja ievērojamu midazolāma koncentrācijas paaugstināšanos un psihomotora rakstura iedarbību. Pēc perorālas flukonazola lietošanas šī ietekme uz midazolāmu ir izteiktāka nekā pēc intravenozas flukonazola ievades. Ja nepieciešams pacientus vienlaikus ārstēt ar benzodiazepīniem un flukonazolu, jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana, un pacients rūpīgi jānovēro.

Sakarā ar triazolāma metabolisma nomākumu flukonazols pēc vienreizējas triazolāma devas tā AUC, C_{max} un $t_{½}$ palielina attiecīgi par aptuveni 50%, 20-32% un 25-50%. Var būt jāpielāgo triazolāma deva.

Karbamazepīns: flukonazols nomāc karbamazepīna metabolismu, un serumā ir novērota karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās par 30%. Pastāv karbamazepīna toksicitātes attīstības risks. Atkarībā no koncentrācijas mērījumu rezultātiem/iedarbības var būt jāpielāgo karbamazepīna deva.

Kalcija antagonisti: dažus dihidropiridīna grupas kalcija kanālu antagonistus (nifedipīnu, isradipīnu, amlodipīnu un felodipīnu) metabolizē CYP3A4. Flukonazols var palielināt kalcija kanālu antagonistu sistēmiskās iedarbības intensitāti. Ieteicams bieži kontrolēt nevēlamās blakusparādības.

Celekoksibs: vienlaicīgas flukonazola (200 mg dienā) un celekoksiba (200 mg) lietošanas laikā celekoksiba C_{max} un AUC palielinājās par attiecīgi 68% un 134%. Lietojot kombinācijā ar flukonazolu, var būt nepieciešama puse celekoksiba devas.

Ciklosporīns: flukonazols ievērojami palielina ciklosporīna koncentrāciju un AUC.
Šo kombināciju var lietot, atkarībā no ciklosporīna koncentrācijas samazinot tā devu.

Ciklofosfamīds: kombinētas ciklofosfamīda un flukonazola terapijas rezultātā palielinās bilirubīna un kreatinīna koncentrācija serumā. Šo kombināciju var lietot, pievēršot pastiprinātu uzmanību riskam, ka serumā var paaugstināties bilirubīna un kreatinīna koncentrācija.

Fentanils: aprakstīts viens fentanila un flukonazola mijiedarbības izraisīts nāves gadījums. Pēc autora sprieduma pacienta nāvi izraisīja intoksikācija ar fentanilu. Turklāt randomizētā krusteniskā pētījumā ar 12 veseliem brīvprātīgajiem tika pierādīts, ka flukonazols ievērojami aizkavē fentanila eliminmāciju. Paaugstināta fentanila koncentrācija var izraisīt elpošanas nomākumu.

Halofantrīns: sakarā ar inhibējošo iedarbību uz CYP3A4 flukonazols var palielināt halofantrīna koncentrāciju plazmā.

HMG−CoA reduktāzes inhibitori: ja flukonazolu lieto vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, atorvastatīnu un simvastatīnu, vai CYP2C9, piemēram, fluvastatīnu, palielinās miopātijas un rabdomiolīzes risks. Ja nepieciešama vienlaicīga terapija, pacients jānovēro attiecībā uz miopātijas un rabdomiolīzes simptomiem, kā arī jākontrolē kreatīnkināzes koncentrācija. Ja parādās izteikta kreatīnkināzes koncentrācijas paaugstināšanās vai tiek diagnosticēta miopātija/rabdomiolīze (vai ja par to pastāv aizdomas), HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana jāpārtrauc.

Losartāns: flukonazols nomāc losartāna metabolismu par tā aktīvo metabolītu (E-3174), kas nodrošina vislielāko angiotenzīna-II receptoru antagonismu, kas parādās losartāna lietošanas laikā. Pacientiem nepārtraukti jākontrolē savs asinsspiediens.

Metadons: flukonazols var palielināt metadona koncentrāciju serumā. Var būt jāpielāgo metadona deva.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: lietojot vienlaikus ar flukonazolu, flurbiprofēna C_{max} un AUC palielinās par attiecīgi 23% un 81% (salīdzinājumā ar flurbiprofēna monoterapiju). Līdzīgā veidā farmakoloģiski aktīvā izomēra [S-(+)-ibuprofēna] C_{max} un AUC palielinājās par attiecīgi 15% un 82% gadījumos, kad flukonazols tika lietots vienlaikus ar 400 mg racēmiskā ibuprofēna (salīdzinājumā ar racēmiskā ibuprofēna monoterapiju).

Lai gan specifiski pētījumi nav veikti, flukonazols var palielināt citu NPL, ko metabolizē CYP2C9 (piemēram, naproksēna, lornoksikāma, meloksikāma un diklofenaka), sistēmiskās iedarbības intensitāti. Ieteicams bieži kontrolēt ar NPL lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un toksicitātes izpausmes. Var būt jāpielāgo NPL deva.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: ir veikti 2 farmakokinētikas pētījumi ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem un vairākām flukonazola devām. 50 mg flukonazola neietekmēja hormonu koncentrāciju, bet 200 mg dienā palielināja etinilestradiola un levonorgestrela AUC attiecīgi par 40% un 24%. Tādēļ maz ticams, ka atkārtota šādu flukonazola devu lietošana ietekmētu kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību.

Fenitoīns: flukonazols nomāc fenitoīna metabolismu aknās. Lai izvairītos no fenitoīna toksicitātes izpausmēm, vienlaicīgas lietošanas gadījumos jākontrolē fenitoīna koncentrācija serumā.

Prednizons: pārtraucot 3 mēnešu flukonazola kursu, pacientam pēc aknu pārstādīšanas, kurš lietoja prednizonu, attīstījās akūta virsnieru mazspēja. Domājams, ka pēc flukonazola lietošanas pārtraukšanas pastiprinājās CYP3A4 darbība, izraisot prednizona pastiprinātu sašķelšanos. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kas ilgstoši saņem flukonazolu un prednizonu, pēc flukonazola lietošanas pārtraukšanas nerodas virsnieru mazspējas simptomi.

Rifabutīns: flukonazols palielina rifabutīna koncentrāciju serumā, kas par līdz 80% palielina rifabutīna AUC. Pacientiem, kuriem vienlaikus bijis ordinēts flukonazols un rifabutīns, ir aprakstīts uveīts. Kombinētas terapijas gadījumā jānovēro rifabutīna toksicitātes izpausmju simptomi.

Sakvinavirs: sakarā ar sakvinavira metabolisma, ko nodrošina CYP3A4, nomākumu aknās un nomāktu P-glikoproteīna aktivitāti flukonazols sakvinavira AUC palielina par aptuveni 50%, C_{max} – par aptuveni 55%, bet klīrensu samazina par aptuveni 50%. Var būt jāpielāgo sakvinavira deva.

Sirolims: flukonazols palielina sirolima koncentrāciju plazmā–šķiet, ka tas notiek sakarā ar CYP3A4 un P-glikoproteīna pastarpinātā metabolisma nomākumu. Šādu kombināciju atļauts lietot, pielāgojot sirolima devu, atkarībā no konstatētās iedarbības/koncentrācijas.

Sulfonilurīnvielas preparāti: veseliem brīvprātīgiem pierādīts, ka flukonazols pagarina vienlaikus lietotu sulfonilurīnvielas preparātu (piemēram, hlorpropamīda, glibenklamīda, glipizīda un tolbutamīda) plazmas eliminācijas pusperiodu. Vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicams bieži kontrolēt glikozes koncentrāciju asinīs un piemērotā veidā samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas.

Takrolims: sakarā ar CYP3A4 pastarpinātā takrolima metabolisma nomākumu zarnu traktā flukonazols līdz 5 reizēm var palielināt perorāli lietota takrolima koncentrāciju serumā. Pēc intravenozas takrolima ievades nozīmīgas farmakokinētikas izmaiņas nav novērotas. Takrolima koncentrācijas paaugstināšanās ir bijusi saistīta ar nefrotoksicitāti. Atkarībā no takrolima koncentrācijas serumā jāsamazina perorāli lietota takrolima deva.

Teofilīns: ar placebo kontrolētā mijiedarbības pētījumā, lietojot flukonazolu pa 200 mg 14 dienas, par 18% samazinājās teofilīna vidējais plazmas klīrenss. Pacienti, kas tiek ārstēti ar lielām teofilīna devām vai kuriem ir cita veida teofilīna toksicitātes risks, jānovēro, lai atklātu pazīmes, kas liecina par teofilīna toksicitāti saistībā ar vienlaicīgu flukonazola lietošanu. Ja rodas toksicitātes pazīmes, ārstēšana jāpielāgo.

Kapmirtes alkaloīdi: lai gan pētījumi nav veikti, ir zināms, ka flukonazols var palielināt kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīna un vinblastīna) koncentrāciju plazmā un izraisīt neirotoksicitāti, kas varētu būt saistīta ar nomācošu ietekmi uz CYP3A4 aktivitāti.

A vitamīns: pamatojoties uz gadījuma, kad viens pacients tika ārstēts ar transretinoīdskābi (A vitamīna skābes formu) un flukonazolu, aprakstu, no CNS puses nevēlamās blakusparādības attīstījās smadzeņu pseidoaudzēja formā, kas pēc flukonazola lietošanas pārtraukšanas izzuda. Šo kombināciju var lietot, tomēr jāatceras par no CNS puses nevēlamo blakusparādību iespējamību.

Zidovudīns: sakarā ar perorāli lietota zidovudīna klīrensa samazināšanos par aptuveni 45% flukonazols zidovudīna C_{max} un AUC palielina par attiecīgi 85% un 75%. Līdzīgā veidā pēc kombinētas terapijas kopā ar flukonazolu zidovudīna eliminācijas pusperiods pagarinās par aptuveni 128%. Pacienti, kuri saņem šo kombināciju, jākontrolē attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar zidovudīna lietošanu. Var būt jāapsver nepieciešamība samazināt zidovudīna devu.

Mijiedarbības pētījumos noskaidrots, ka flukonazola uzsūkšanās klīniski nozīmīgi nepasliktinās, lietojot to kopā ar pārtiku, cimetidīnu, antacīdiem vai pēc visa organisma staru terapijas kaulu smadzeņu pārstādīšanas dēļ.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība
Dati par vairākiem simtiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmajā trimestrī ārstētas ar flukonazola standartdevām (zemākām par 200 mg/dienā) vienas vai atkārtotu devu veidā, neuzrāda nevēlamu ietekmi uz augli.
Zīdaiņiem, kuru mātēm vismaz 3 mēnešus vai ilgāk ar lielām flukonazola devām (400-800 mg dienā) ir ārstēta kokcidiomikoze, aprakstītas daudzas iedzimtas anomālijas. Saistība starp šo iedarbību un flukonazola terapiju nav noskaidrota.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda teratogēno efektu (skatīt apakšpunktu 5.3).

Grūtniecības laikā no preparāta lietošanas ir jāizvairās. Izņēmums ir pacientes ar smagām un potenciāli dzīvībai bīstamām sēnīšu infekcijām, kurām flukonazolu ir atļauts lietot, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Zīdīšana
Flukonazols koncentrācijā, kas līdzīga koncentrācijai plazmā, ir konstatēts mātes pienā, tādēļ tā lietošana mātēm, kuras zīda bērnu, nav ieteicama.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt var rasties reibonis vai krampji.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Parasti flukonazols ir labi panesams.

Dažiem pacientiem, jo īpaši pacientiem ar nopietnām blakusslimībām, piemēram, AIDS un vēzi, flukonazola un līdzīgu preparātu lietošanas laikā ir novērotas nieru un hematoloģisko funkciju testu izmaiņas, kā arī aknu traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā), tomēr to klīniskā nozīme un saistība ar terapiju nav skaidra.

Flukonazola terapijas laikā novērotas un aprakstītas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības. Biežums ir noteikts sekojoši: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz <1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu Klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Agranulocitoze, leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Hipokaliēmija
	Reti	Hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, miegainība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Krampji, reibonis, parestēzijas, garšas sajūtas traucējumi

	Reti	Trīce
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	*Torsades de pointes*, QT intervāla pagarināšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana
	Retāk	Dispepsija, gāzu uzkrāšanās, mutes sausums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Palielināta alanīnaminotransferāzes koncentrācija, palielināta aspartātaminotransferāzes koncentrācija, palielināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs
	Retāk	Holestāze, dzelte, paaugstināta bilirubīna koncentrācija
	Reti	Aknu mazspēja, aknu šūnu nekroze, hepatīts, aknu šūnu bojājumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Retāk	Nieze, nātrene, pastiprināta svīšana, zāļu lietošanas izraisīti izsitumi
	Reti	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa – Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze, eksfoliatīvs dermatīts, angioneirotiska tūska, sejas tūska, alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Nespēks, savārgums, astēnija, drudzis

Bērnu populācija

Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību un laboratorisko noviržu veids un biežums ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Ir aprakstīti flukonazola pārdozēšanas gadījumi, kas izpaudās ar halucinācijām un paranoidālu uzvedību.

Pārdozēšanas gadījumā terapijai ir jābūt uzturošai un simptomātiskai, nepieciešamības gadījumā veicot kuņģa skalošanu.

Flukonazola ekskrēcija galvenokārt notiek ar urīnu. Ir iespējams, ka vielas eliminācijas ātrumu varētu palielināt forsēta diurēze. 3 stundas ilga hemodialīze vielas koncentrāciju plazmā samazina par aptuveni 50%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi
ATĶ kods: J02AC01

Darbības mehānisms

Flukonazols ir pretsēnīšu līdzekļu grupas - triazolu atvasinājums ar galvenokārt fungistatisku iedarbību. Tas spēcīgi un selektīvi nomāc sēnīšu ergosterola sintēzes, kas, savukārt, izraisa bojājumus šūnas membrānā. Flukonazols ļoti specifiski darbojas pret sēnīšu citohroma P−450 enzīmiem. Flukonazola deva pa 50 mg dienā 28 dienas neietekmē testosterona līmeni serumā vīriešiem un steroīdu koncentrāciju reproduktīvā vecuma sievietēm.
Lietojot flukonazolu 200 līdz 400 mg dienā, nav klīniski nozīmīga efekta uz endogēno steroīdu līmeni vai uz AKTH stimulēto atbildi veseliem vīriešiem voluntieriem.

Rezistences mehānisms

Atkarībā no sēnīšu sugas, galvenais rezistences mehānisms pret flukonazolu tāpat kā citiem azolu atvasinājumiem, ietver zāļu uzkrāšanās traucējumus šūnā, ko izraisa lanosterola 14α-demetilāzes veidoto aminoskābju struktūras izmaiņas (i), paaugstinātā zāļu aizplūšana (ii) un ergosterola biosintēzes traucējumi (iii). Domājams, ka *Candida albicans* ergosterola sintēzes mehānismu blokādi izraisa sterol-C5,6-desaturāzes blokāde, kuru kodē ERg3. Rezistentākām sugām *Candida glabrata* dominējošais sintēzes mehānisms nav pilnībā noskaidrots , bet ,domājams, to izraisa paaugstināta CDR gēnu (CDR1, CDR2 un MMDR1) aktivitāte, kas atbildīga par zāļu aizplūšanu no šūnām. Tāpēc rezistence pret flukonazolu parasti attiecas arī uz citiem azola pretsēnīšu līdzekļiem. Pētījumos ar *Cryptococcus neoformans* sugām novērots tāds pats rezistences mehānisms un to ietekmē iepriekšēja pakļaušana azola pretsēnīšu līdzekļu iedarbībai.

Lietojot flukonazolu, tāpat kā citus pretmikrobu ķīmijterapijas līdzekļus, jāpievērš uzmanība, izvērtējot ieteicamās devas ieguvumu attiecībā pret rezistences attīstības risku.

Pretsēnīšu jutība

[Avots: Pfaller et al, 2006: ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study.

Messer et al, 2006: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003)

Rex JH, 2000: IDSA Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis]

Flukonazola pretsēnīšu iedarbības spektrs ietver daudzus patogēnus, tostarp *Candida albicans* un ne-*Candida albicans* sugas, *Cryptococcus* sugas un citus dermatofītus.

Iegūtas rezistences biežums var atšķirties starp sugām ģeogrāfiski un atkarībā no laika. Tāpēc ir ieteicams iegūt informāciju par vietējiem rezistences veidiem, it sevišķi ņemot vērā pienācīgu smagu infekciju ārstēšanas pieredzi.

Skaidrojošas robežkoncentrācijas *Candida* sugām:

Klasifikācija	MIK (mikrogrammi/ml)	Sugas	Datu avots
Jutīgs (S)	Ne vairāk kā (NMT) 8	*C. albicans* *C. parapsilosis* *C. lusitaniae* *C. kefyr*	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

		C. dubliniensis *C. pelliculosa*	
Jutība atkarīga no devas (S-DD)	16-32	*C. glabrata* (apm. 17% R) *C. guillermondii* (apm. 10% R) *C. famata* (apm. 12% R) *C.tropicalis* (apm. 4% R)	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Rezistents (R)	Vairāk nekā 32	*C. krusei* *C. rugosa* *C. inconspicua* *C. norvegensis* *C. lipolytica* *C. zeylanoides*	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

Ir ziņots par izolētām, rezistentām *Candida albicans* AIDS pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu terapiju ar flukonazolu.

Cryptococcus neoformans pārsvarā ir jutīgi pret flukonazolu. Štammi ar MIK vērtību lielāku par 32 mikrogrammi/ml uzskatāmi par rezistentiem.
Tā kā flukonazola aktivitāte ir niecīga vai iztrūkst pret *Aspergillus* sugām, *Zygomycetes*, tostarp *Mucor* un *Rhizopus*, *Microsporum* un *Trichophyton* sugām, to izraisītās infekcijas nedrīkst ārstēt ar flukonazolu.
Ir norādījumi, ka daļai kriptokoku meningīta pacientu, kurus ārstē ar flukonazolu, palēninās mikoloģiskās atbildes reakcijas laiks salīdzinājumā ar amfotericīna B un flucitocīna terapijas kombināciju. Tas jāņem vērā izvēloties ārstēšanu pacientiem ar smagu kritokoku meningītu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Intravenozi vai perorāli ievadīta flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas.
Pēc iekšķīgas lietošanas flukonazols uzsūcas labi. Koncentrācija plazmā (un sistēmiskā biopieejamība) ir vairāk nekā 90% no līmeņa, kāds tiek sasniegts pēc intravenozas lietošanas. Uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas neietekmē vienlaikus pārtikas lietošana. Maksimālā koncentrācija plazmā tukšā dūša tiek sasniegta 0,5-1,5 stundas pēc devas lietošanas.
Pēc atkārtotas 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, un 400 mg devas maksimālā koncentrācija serumā attiecīgi sasniedz 2,2 µg/ml, 4,8 µg/ml 10,1 µg/ml, 16,0 µg/ml un 18,9 µg/ml.

Izkliede:
Plazmas eliminācijas pusperiods ilgst aptuveni 30 stundas. Preparātu lietojot vienu reizi dienā, 90% no vielas līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegti 4-5 dienu laikā. Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai. Izkliedes tilpums atbilst kopējam šķidruma daudzumam organismā. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi vāja (12%). Ja 1. dienā ieņem dubultu preparāta devu, 2. dienā vielas koncentrācija plazmā ir aptuveni 90% no koncentrācijas stabila līdzsvara apstākļos.

Flukonazols labi izplatās visos organisma audos un šķidrumos. Flukonazola koncentrācija siekalās un krēpās atbilst koncentrācijai plazmā. Pacientiem ar kriptokoku izraisītu meningītu flukonazola koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir aptuveni 80% no atbilstošās koncentrācijas plazmā.

Ādas ragvielas slānī, epidermā, ādā un eksokrīnajos sviedros sasniegtā flukonazola koncentrācija ir lielāka nekā koncentrācija serumā. Flukonazols uzkrājas ādas ragvielas slānī.
Lietojot 50 mg reizi dienā, pēc 12 dienām flukonazola koncentrācija bija 73 µg/g, bet 7 dienas pēc ārstēšanās pārtraukšanas tā vēl aizvien bija 5,8 µg/g. Lietojot 150 mg reizi nedēļā, flukonazola koncentrācija raga slānī 7. dienā bija 23,4 µg/g un 7 dienas pēc otrās devas lietošanas vēl 7,1 µg/g.

Metabolisms
Flukonazols metabolizējas nelielā daudzumā. Tikai 11% no radioiezīmētās devas izmainītā veidā tiek izvadīti urīnā.

Eliminācija:
Flukonazola eliminācija galvenokārt notiek caur nierēm. Aptuveni 80% ieņemtās devas ar urīnu tiek izvadīta neizmainītā veidā. Flukonazola klīrensa ātrums ir proporcionāls kreatinīna klīrensam. Plazmas eliminācijas pusperiods ilgst aptuveni 30 stundas. Bērnu organismā vielas pusperiods ilgst 15,2-17,6 stundas.
Garais plazmas eliminācijas pusperiods ļauj ārstēt maksts kandidozi ar vienu devu un lietot zāles reizi dienā citu indikāciju gadījumos.

Farmakokinētika bērniem

Farmakokinētika bērniem
Eliminācijas pusperiods bērniem (pēc neonatālās fāzes) ir robežās no 15,2 līdz 17,6 stundām un izkliedes tilpums 1 l/kg. Pusaudžu vecumā šie lielumi ir salīdzināmi ar pieaugušajiem. Pretēji tam priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ir garāks eliminācijas pusperiods (aptuveni 70 h) un lielāks izkliedes tilpums (1,2-2,3 l/kg) salīdzinājumā ar laicīgi dzimušiem.
Pirmajās nedēļās pēc dzimšanās un neonatālā perioda laikā flukonazola plazmas klīrenss palielinās (un plazmas eliminācijas pusperiods saīsinās).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie preklīniskie dati par atkārtotu devu/kopējo toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, kas ir minēts citos šī ZA punktos.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumu laikā žurkām ir aprakstīta hidronefrozes un nieru dobuma paplašināšanās, kā arī embriju bojā ejas gadījumu biežuma palielināšanās. Ir atzīmēta anatomisko izmaiņu un kavētas pārkaulošanās, kā arī iznēsāšanas ilguma palielināšanās un dzemdību traucējumu gadījumu biežuma palielināšanās. Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar trušiem ir fiksēti spontāni grūsnības pārtraukšanās gadījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

***Fluconazole Portfarma 50 mg cietās kapsulas*:**
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)
Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalks:

Titāna dioksīds (E171)
Hinolīna dzeltenais (E104)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Patentzilais V (E131)
Želatīns

Fluconazole Portfarma 150 mg cietās kapsulas:
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)
Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalks:
Titāna dioksīds (E171)
Hinolīna dzeltenais (E104)
Saulrieta dzeltenais (E110)
Želatīns

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/alumīnija blisteris

Iepakojumi:

Fluconazole Portfarma 50 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 un 100 kapsulas

Fluconazole Portfarma 150 mg: 1, 2 un 4 kapsulas

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Portfarma ehf
Kollunarklettsvegur 2
104 Reykjavik, Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

50 mg: 09-0494
150 mg: 09-0495

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS