



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

FLUCONAL[®], rastvor za infuziju, 2 mg/ml,
pakovanje: bočica, staklena, 1 x 100 ml

Proizvođač: Hemofarm A.D.
Adresa: Beogradski put b.b., 26300 Vršac, Republika Srbija
Podnosilac zahteva: Hemofarm A.D.
Adresa: Beogradski put b.b., 26300 Vršac, Republika Srbija

FLUCONAL[®], 2 mg/ml, rastvor za infuziju
INN: flukonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.

Ako imate dodatnih pitanja obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi. Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek FLUCONAL[®] i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek FLUCONAL[®]
3. Kako se upotrebljava lek FLUCONAL[®]
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek FLUCONAL[®]
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK FLUCONAL[®] I ČEMU JE NAMENJEN?

Lek FLUCONAL[®] spada u grupu antigljivičnih lekova. Aktivna supstanca je flukonazol.

Lek FLUCONAL[®] se koristi u lečenju infekcija prouzrokovanih gljivicama i takođe se koristi da bi se sprečilo da dobijete infekciju kandidom. Najčešći uzročnik gljivičnih infekcija je kvasnica koja se naziva *Candida*.

Odrasli

Lekar Vam može propisati ovaj lek za lečenje sledećih gljivičnih infekcija:

- kriptokoknog meningitisa - gljivične infekcije mozga
- kokcidiomikoze – oboljenja pluća i bronhija
- infekcije izazvane *Candida*-om koja može zahvatiti krvotok, određene organe (npr. srce, pluća) ili urinarni trakt
- gljivičnog oboljenja sluznica – infekcije koja zahvata unutrašnjost usta, grla i rane izazvane zubnom protezom

Takođe, lekar Vam može propisati lek Fluconal[®] za:

- sprečavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa
- sprečavanje ponovne pojave gljivičnog oboljenja sluznica
- sprečavanje pojave infekcije koju izaziva *Candida* (ukoliko je Vaš imuni sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba)

Deca i adolescenti uzrasta 0 do 17 godina

Lekar Vam može propisati ovaj lek za lečenje sledećih gljivičnih infekcija:

- gljivičnog oboljenja sluznica – infekcije koja zahvata unutrašnjost usta, grla
- infekcije izazvane *Candida*-om koja može zahvatati krvotok, određene organe (npr. srce, pluća) ili urinarni trakt
- kriptokoknog meningitisa – gljivične infekcije mozga

Takode, lekar Vam može propisati lek Fluconal[®] za:

- sprečavanje pojave infekcije koju izaziva *Candida* (ukoliko je Vaš imuni sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba)
- sprečavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK FLUCONAL[®]

Lek FLUCONAL[®] ne smete koristiti ukoliko:

- ste alergični (preosetljivi) na flukonazol ili na druge sastojke u preparatu (videti sastav leka), kao i na druge lekove iz iste grupe
- uzimate terfenadin, astemizol (antihistaminik)
- uzimate cisaprid (za lečenje nelagodnosti u stomaku)
- uzimate pimozid (za lečenje psihoza)
- uzimate hinidin (za lečenje malarije)
- uzimate eritromicin (za lečenje bakterijskih infekcija)

Kada uzimate lek FLUCONAL[®], posebno vodite računa ukoliko:

- ste trudni, planirate da ostanete trudni ili dojite
- imate oboljenja bubrega ili jetre
- imate neko oboljenje srca, uključujući i poremećaj srčanog ritma
- Vam je lekar na prethodnom pregledu rekao da imate povišene vrednosti kalijuma, kalcijuma ili magnezijuma u krvi
- Vam je lekar rekao da imate netoleranciju na neke šećere.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate neke od sledećih lekova:

- Cisaprid (za lečenje nelagodnosti u stomaku)
- Terfenadin, astemizol (antihistaminik)
- Pimozid (za lečenje psihoza)
- Hinidin, halofantrin (za lečenje malarije)

- Eritromicin, rifampicin, rifabutin, azitromicin (za lečenje bakterijskih infekcija)
- Alfentanil (anestetik)
- Amitriptilin, nortriptilin (za lečenje depresije)
- Amfotericin B, vorikonazol (za lečenje gljivičnih infekcija)
- Antikoagulanse (protiv zgrušavanja krvi)
- Benzodiazepine (za lečenje anksioznosti) – midazolam, triazolam i slični lekovi
- Karbamazepin, fenitoin (za lečenje epilepsije)
- Blokatore kalcijumskih kanala (za lečenje srčanih oboljenja) –nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin, verapamil
- Ciklofosamid, vinka alkaloida (za lečenje karcinoma)
- Fentanil (za lečenje bola kod malignih oboljenja)
- Inhibitore HMG CoA reduktaze (za smanjivanje masnoće u krvi) – atorvastatin, simvastatin, fluvastatin i slični lekovi
- Imunosupresore (ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus) (kod transplantacije organa ili kostne srži)
- Losartan (za lečenje povišenog krvnog pritiska)
- Metadon (za smanjenje bola)
- Nesteroidne antiinflamatorne lekove (celekoksib, flurbiprofen ,naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) (za lečenje koštano-zglobnih oboljenja)
- Prednizolon (protiv zapaljenja i alergija)
- Sakvinavir, zidovudin (za lečenje HIV infekcije)
- Sulfonilureja (za lečenje šećerne bolesti)
- Teofilin (za lečenje plućnih oboljenja)
- Vitamin A
- Oralne kontraceptive (protiv neželjene trudnoće)

Primena leka FLUCONAL® u periodu trudnoće i dojenja

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Visoke doze flukonazola i/ili produženo doziranje ne treba primenjivati u toku trudnoće, osim kod životno-ugrožavajućih infekcija. Ne preporučuje se dojenje nakon ponovljenih doza ili visoke doze flukonazola.

Ukoliko ste trudni ili planirate trudnoću ili ukoliko dojite, obratite se Vašem lekaru. Vaš lekar će odlučiti da li bi trebalo da koristite ovaj lek.

Uticaj leka FLUCONAL® na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Morate voditi računa o mogućnosti pojave vrtoglavice ili epi-napada za vreme terapije flukonazolom. Savetuje se da u slučaju pojave ovih simptoma izbegavate upravljanje motornim vozilima ili rukovanje mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka FLUCONAL®

Lek FLUCONAL® sadrži 900 mg natrijum-hlorida u 100 ml rastvora, pa se savetuje poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata na kontrolisanoj natrijumskoj dijeti.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK FLUCONAL®

Lek Fluconal® će Vam dati lekar ili medicinska sestra putem infuzije u venu. Lek Fluconal® je dostupan u obliku rastvora i nije potrebno dodatno razblaživanje. Detaljnije informacije namenjene medicinskom osoblju navedene su na kraju ovog uputstva.

Uobičajene doze leka Fluconal® za lečenje različitih infekcija date su u sledećoj tabeli. Proverite za Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ukoliko niste sigurni zašto Vam je propisan lek Fluconal®.

Odrasli

Indikacija	Doza
Za lečenje kriptokoknog meningitisa	400mg prvog dana a zatim 200mg do 400mg jednom dnevno tokom 6 do 8 nedelja, ili duže ukoliko je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800mg.
Za sprečavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa	200mg jednom dnevno sve dok Vam lekar ne kaže da prestanete
Za lečenje kokcidio mikoze	200mg do 400mg jednom dnevno od 11 meseci do 24 meseca, ili duže ukoliko je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800mg
Za lečenje unutrašnjih gljivičnih infekcija čiji je uzročnik <i>Candida</i>	800mg prvog dana a zatim 400mg jednom dnevno sve dok Vam ne kažu da prestanete
Za lečenje infekcija sluznica koje zahvataju unutrašnjost usta, grla i rane izazvane zubnom protezom	200mg do 400mg prvog dana a zatim 100mg do 200mg sve dok Vam lekar ne kaže da prestanete
Za lečenje gljivičnog oboljenja sluznica – doza zavisi od lokalizacije infekcije	50mg do 400mg jednom dnevno tokom 7 do 30 dana sve dok Vam ne kažu da prestanete
Za sprečavanje infekcija sluznica koje zahvataju unutrašnjost usta, grla	100mg do 200mg jednom dnevno, ili 200mg 3 puta nedeljno, dok ste pod rizikom da dobijete infekciju
Za sprečavanje infekcije koju izaziva <i>Candida</i> (ukoliko je imuni sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba)	200mg do 400mg jednom dnevno dok ste pod rizikom da dobijete infekciju

Adolescenti uzrasta od 12 do 17 godina

Pridržavajte se doze koju Vam je propisao lekar (doziranje za odrasle ili za decu).

Deca uzrasta do 11 godina

Maksimalna doza kod dece je 400mg dnevno.

Doziranje se određuje u odnosu na telesnu masu deteta u kilogramima.

Indikacija	Dnevna doza
Gljivične infekcije sluznice i grla čiji je uzročnik <i>Candida</i> – doza i trajanje zavise od težine infekcije i lokalizacije infekcije	3mg/kg telesne mase (6mg/kg telesne mase može biti dato prvog dana)
Kriptokokni meningitis ili unutrašnje gljivične infekcije čiji je uzročnik <i>Candida</i>	6mg do 12mg/kg telesne mase
Za sprečavanje infekcije kod dece čiji je uzročnik <i>Candida</i> (ukoliko njihov imuni sistem ne funkcioniše kako treba)	3mg do 12mg/kg telesne mase

Upotreba kod novorođenčadi do 4 nedelje

Upotreba kod novorođenčadi od 3 do 4 nedelje:

Ista doza kao što je navedeno gore, ali primenjena jednom u dva dana. Maksimalna doza iznosi 12mg/kg telesne mase na svakih 48 sati.

Upotreba kod novorođenčadi mlađih od 2 nedelje:

Ista doza kao što je navedeno gore, ali primenjena jednom u 3 dana. Maksimalna doza iznosi 12mg/kg telesne mase na svakih 72 sata.

Lekar nekada može propisati drugačije doze od gore navedenih. Uvek uzimajte lek onako kako Vam je rekao Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Upotreba kod starijih pacijenata

Primenjuje se uobičajena doza za odrasle, osim ukoliko pacijent ima poremećaj funkcije bubrega.

Upotreba kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega

Vaš lekar će prilagoditi dozu u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega.

Ukoliko imate neka pitanja koja se odnose na upotrebu leka FLUCONAL[®], obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Poput svih drugih lekova, i lek Fluconal[®] može prouzrokovati neželjena dejstva, iako se ona ne javljaju kod svih pacijenata.

Kod malog broja pacijenata mogu se razviti **alergijske reakcije**, iako su ozbiljne alergijske reakcije retke. Ukoliko se kod Vas javi bilo koji od navedenih simptoma, **odmah se javite Vašem lekaru:**

- iznenadno zviždanje u grudima, teškoće pri disanju ili stezanje u grudima
- oticanje očnih kapaka, lica ili usana
- svrab po celom telu, crvenilo kože ili pojava crvenih tačkica koje svrbe
- kožna ospa
- teške kožne reakcije kao što je ospa sa pojavom plikova (može se pojaviti u ustima i na jeziku).

Lek Fluconal[®] može uticati na jetru. Znaci koji ukazuju na probleme sa jetrom su:

- zamor
- gubitak apetita
- povraćanje
- žuta prebojenost kože i beonjača (žutica)

Ukoliko se dogodi bilo šta od navedenog, prekinite terapiju lekom Fluconal[®] i **odmah obavestite Vašeg lekara.**

Druga neželjena dejstva:

Ukoliko neko od navedenih neželjenih dejstava postane ozbiljno, ili ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo koje nije pomenuto u ovom uputstvu, obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta.

Česta neželjena dejstva (kod 1 -10 od 100 pacijenata)

- glavobolja
- abdominalni bol
- povraćanje
- proliv
- mučnina
- porast enzima jetre (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze)
- povećanje alkalne transferaze u krvi
- ospa

Povremena neželjena dejstva (kod 1 -10 na 1000 pacijenata)

- anemija
- oslabljen apetit



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

- pospanost
- nesanica
- epi-napadi
- trnjenje
- vrtoglavica
- poremećaj ukusa
- zatvor
- otežano varenje
- nadutost trbuha
- suva usta
- zastoj žuči u jetri
- žutica
- porast bilirubina
- oštećenja kože na mestu primene leka
- koprivnjača
- svrab
- pojačano znojenje
- bol u mišićima
- umor
- slabost
- nemoć
- groznica

Retka neželjena dejstva (kod 1-10 na 10000 pacijenata)

- smanjen broj vrste belih krvnih zrnaca
- smanjen broj belih krvnih zrnaca
- smanjen broj krvnih pločica
- alergijske reakcije praćene otežanim disanjem i naglim padom krvnog pritiska
- povećanje holesterola u krvi
- povećanje masti u krvi
- snižen kalijum
- nekontrolisani pokreti
- ubrzan srčani rad
- srčane aritmije praćene promenama na EKG-u
- zastoj jetre
- nekroza jetre
- zapaljenje jetre
- potencijalno smrtonosna bolest koja se manifestuje oštećenjima kože, sluzokoža – osobito usne šupljine, očiju i genitalnog trakta a ponekad i sluzokože creva i disajnih puteva (Toksična epidermalna nekroliza, Stivens-Džonson-ov sindrom)
- generalizovane promene na koži
- kožno oboljenje koje se karakteriše generalizovanim eritemom (crvenilom) i ljuštenjem kože



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

- otok kože, sluzokože gastrointestinalnog trakta, jezika i grkljana koji se javljaju povremeno i u nepravilnim razmacima
- edem lica
- opadanje kose

Šema i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih abnormalnosti zabeleženih u pedijatrijskoj populaciji su slične onima kod odraslih.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

5. KAKO ČUVATI LEK FLUCONAL®

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe:

2 godine. Nakon otvaranja proizvod treba odmah upotrebiti.

Nemojte koristiti lek FLUCONAL® posle isteka roka naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje:

Proizvod ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da otklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek FLUCONAL®

FLUCONAL®, rastvor za infuziju:

Aktivna supstanca je:

1ml rastvora za infuziju sadrži:

flukonazol 2mg

Ostali sastojci su:

-natrijum-hlorid

-natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

-koncentrovana hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

-voda za injekcije.

Kako izgleda lek FLUCONAL® i sadržaj pakovanja

FLUCONAL® rastvor za infuziju je bistar, bezbojan, sterilan i apirogen vodeni rastvor. Bezbojna bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom (FM 140/1), aluminijumskom kapicom i belim providnim flip-off poklopcem.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole: Hemofarm A.D., Beogradski put bb, 26300 Vršac, Republika Srbija

Proizvođač: Hemofarm A.D., Beogradski put bb, 26300 Vršac, Republika Srbija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Septembar, 2011

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

FLUCONAL®, 2mg/ml, rastvor za infuziju:

515-01-0209-11-001 od 21.11.2011

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Flukonazol je indikovano kod sledećih gljivičnih infekcija

Flukonazol je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
- Invazivne kandidijaze
- Mukozalne kandidijaze uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu.
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (kod upotrebe zubne proteze) ako oralna higijena i lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Flukonazol je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Ponovne pojave Kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od ponavljanja.
- Ponovne pojave orofaringealne ili ezofaringealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik za relaps.
- Profilakse infekcije kandidom kod bolesnika sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemoterapiji ili pacijenata koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija)

Flukonazol je indikovano kod terminskih novorođenčadi, odojčadi, dece i adolescenata uzrasta do 17 godina:

Flukonazol se koristi za lečenje mukozalne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata.

Flukonazol može da se koristi kao preventivna terapija kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od rekurencije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Terapija se može započeti pre nego što rezultati kulture i drugih laboratorijskih ispitavanja budu poznati, ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antifungicidnih lekova.

Doziranje i način primene

Doziranje flukonazolom zavisi od prirode i težine simptoma gljivične infekcije. Terapija infekcija koje zahtevaju ponovljeno doziranje se sprovodi dok klinički parametri i odgovarajući laboratorijski testovi ne ukažu na smirivanje akutne infekcije. Neadekvatno trajanje terapije može dovesti do recidiva infekcije.

Doziranje kod odraslih:

<i>Indikacije</i>		<i>Doziranje</i>	<i>Dužina terapije</i>
Kriptokokne infekcije	-terapija kriptokoknog meningitisa	Početna doza: 400 mg prvog dana Nakon toga 200-400 mg dnevno	Uobičajeno najmanje 6 do 8 nedelja. U po život opasnim infekcijama dnevna doza može biti povećana do 800 mg
	-prevencija recidiva kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva	200 mg dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije sa 200 mg dnevno
Kokcidioidomikoze		200- 400 mg	11 meseci do 24 meseca ili duže u zavisnosti od pacijenta. Može se, u pojedinim slučajevima, a pogotovo u meningealnoj bolesti



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

			razmotriti i davanje 800 mg dnevno
Invazivna kandidijaza		Početna doza: 800 mg prvog dana Nakon toga 400 mg dnevno	Uobičajeno, preporučeno trajanje terapije kandidemije je 2 nedelje nakon dobijanja negativnih rezultata krvne kulture i povlačenje znaka i simptoma karakterističnih za kandidemiju
Terapija mukozne kandidijaze	-orofaringealna kandidijaza	Početna doza: 200- 400 mg prvog dana Nakon toga 100- 200 mg dnevno	7 do 21 dana (do remisije orofaringealne kandidijaze). Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunim sistemom, može se koristiti i duži vremenski proizvod
	-ezofagealna kandidijaza	Početna doza: 200- 400 mg prvog dana Nakon toga 100- 200 mg dnevno	14 do 30 dana (do remisije ezofagealne kandidijaze). Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunim sistemom, može se koristiti duži vremenski period
	-kandidurija	200- 400 mg dnevno	7 do 21 dana. Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunim sistemom, može se koristiti duži vremenski period
	-hronična atrofična kandidijaza	50 mg dnevno	14 dana
	-hronična mukokutana kandidijaza	50- 100 mg dnevno	Do 28 dana. Duža upotreba zavisi i od ozbiljnosti infekcije ili pridružene kompromitacije imunog sistema i infekcije
Prevenција relapsa	-orofaringealna	100-200 mg dnevno ili	Nije definisana dužina



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

mukozne kandidijaze kod pacijenata inficiranih HIV-om, koji imaju povećan rizik od relapsa	kandidijaza	200 mg 3 puta nedeljno	trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunom supresijom
	-ezofagealna kandidijaza	100- 200 mg dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunom supresijom
Profilaksa kandidalnih infekcija		200- 400 mg	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivane pojave neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, kada broj neutrofila poraste iznad 1000 ćelija po mm ³

Specijalne grupe pacijenata

Doziranje kod starijih pacijenata

Podešavanje doze je potrebno u zavisnosti od bubrežne funkcije (*videti „ Doziranje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom’’*).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom

FLUCONAL[®] se uglavnom izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Kod jednokratnog doziranja nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata (uključujući i decu) sa oštećenom bubrežnom funkcijom koji bi trebalo da prime više doza flukonazola, prvog dana terapije se preporučuje primena udarne doze od 50-400 mg (u zavisnosti od preporučene dnevne doze prema indikaciji) a zatim se, u zavisnosti od indikacije, primenjuje dnevno doziranje navedeno u sledećoj tabeli:

Klirens kreatinina (ml/min)	Procenat preporučene doze
> 50	100%
≤50 (bez dijalize)	50%
Regularna dijaliza	100% posle svake dijalize

Pacijenti koji su na dijalizi bi trebalo da prime 100% preporučene doze nakon svake dijalize; danima kada ne idu na dijalizu, pacijentima bi trebalo redukovati doze u zavisnosti od klirensa kreatinina.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Postoje ograničeni podaci o primeni flukonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pa je iz tog razloga potreban oprez prilikom njegove primene kod ove grupe pacijenata (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva*).

Pedijatrijska populacija

Kod dece ne bi trebalo da bude prekoračena maksimalna dnevna doza od 400 mg.

Kao i kod odraslih sa sličnim infekcijama, dužina trajanja terapije zavisi od terapijskog odgovora. Flukonazol se primenjuje u jednoj dnevnoj dozi.

Doziranje kod dece sa oštećenom bubrežnom funkcijom, videti u “*Doziranje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom*”. Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana kod dece sa renalnom insuficijencijom (za upotrebu kod terminske novorođenčadi, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega videti niže u odeljku „*Upotreba flukonazola kod terminske novorođenčadi*”).

Novorođenčad, odojčad i deca (uzrasta od 28 dana do 11 godina):

Indikacije	Doziranje	Preporučeno doziranje
-mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Nakon toga 3 mg/kg dnevno	Početnu dozu je potrebno primeniti da bi se brže postigle terapijske koncentracije
-invazivna kandidijaza -kriptokokni meningitis	6- 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine infekcije
-prevencija relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa povećanim rizikom	6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine infekcije
-profilaksa kandidijaze kod imunokompromitovanih osoba	3- 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od dužine i obima neutropenije (<i>videti „Doziranje kod odraslih”</i>)

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina):

U zavisnosti od telesne mase i puberteta, lekar mora prilagoditi doziranje uzrastu (odrasli ili deca). Klinički podaci ukazuju da je klirens flukonazola veći kod dece nego kod odraslih. Dozama od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovaraju doze od 3, 6 i 12 mg/kg kod dece, radi postizanja uporedne bioraspoloživosti.

Terminska novorođenčad (uzrasta do 27 dana):

Novorođenčad sporije izlučuju flukonazol. Postoje farmakokinetički podaci koji podržavaju način doziranja kod novorođenčadi .

Uzrast	Doziranje	Preporučeno doziranje
Terminska novorođenčad (uzrasta do 14 dana)	Ista doza u mg/kg kao za odojčad i decu primenjena na svaka 72 sata	Maksimalna preporučena doza je 12 mg/kg na svaka 72 sata



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Terminska novorođenčad (uzrasta od 15 do 27 dana)	Ista doza u mg/kg kao za odojčad i decu primenjena na svakih 48 sati	Maksimalna preporučena doza je 12 mg/kg na svakih 48 sati
---	--	---

Način primene

FLUCONAL[®] se može primenjivati ili oralno ili parenteralnom infuzijom, što zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Pri prelasku sa intravenske na oralnu primenu, ili obrnuto, nema potreba za promenom dnevne doze.

Primena putem intravenske infuzije treba da je brzinom koja ne prelazi 10 ml/min. FLUCONAL[®] je već pripremljen u rastvoru 0,9% NaCl, pri čemu svaka bočica koja sadrži 100 ml rastvora odnosno 200 mg flukonazola ujedno sadrži i po 15 mmol Na⁺ i Cl⁻. Zbog navedenog, kod pacijenata kod kojih je neophodna restrikcija unosa natrijuma ili tečnosti, treba razmotriti brzinu primene. Za kompatibilnost sa rastvorima pogledati odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kontraindikacije

Flukonazol je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na flukonazol, derivate azola ili na ostale sastojke preparata

Istovremena primena terfenadina je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju FLUCONAL[®] u višestrukim dozama od 400 mg na dan ili većim na osnovu rezultata studija interakcija pri višestrukom doziranju. Istovremena primena drugih lekova koji produžavaju QT interval i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 kao što su cisaprid, astemizol, pimoziđ, hinidin i erotromicin je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju flukonazol (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tinea capitis

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije efikasniji od grizeofulvina a ukupna efikasnost je bila manja od 20%. Zbog toga, FLUCONAL[®] ne treba primenjivati u ovoj indikaciji.

Cryptococcosis

Dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoze na drugim mestima (npr. pulmonalna i kutana kriptokokoza) su ograničeni, što ne omogućava specifične preporuke u doziranju.

Duboke endemske mikoze

Podaci o efikasnosti flukonazola u terapiji drugih formi endemskih mikoza kao što su *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* i *histoplasmosis* su ograničeni, što ne omogućava specifične preporuke u doziranju.

Bubrežni sistem

FLUCONAL[®] treba primenjivati oprezno pacijentima sa disfunkcijom bubrega (*videti odeljak Doziranje i način primene*).

Hepatobilijarni sistem

FLUCONAL[®] treba primenjivati oprezno pacijentima sa disfunkcijom jetre.

FLUCONAL[®] je povezan sa retkim slučajevima ozbiljnih toksičnih promena na jetri koji uključuju fatalne slučajeve, pre svega kod pacijenata kod kojih je već postojao ozbiljan medicinski problem. U slučajevima hepatotoksičnosti udruženoj sa primenom flukonazola, nije primećena jasna uzročno-posledična veza sa ukupnom dnevnom dozom, dužinom terapije, polom ili starošću pacijenta. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom je obično bila reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijente kod kojih je došlo do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja ozbiljnijih promena na jetri.

Pacijente treba upoznati sa simptomima koji upućuju na ozbiljno oštećenje jetre (značajna astenija, anoreksija, perzistentna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah prekinuti i omogućiti lekarsku konsultaciju.

Kardiovaskularni sistem

Primena nekih azola, uključujući flukonazol, je povezana sa produženjem QT intervala na EKG-u. Za vreme postmarketinškog praćenja, vrlo retko su zabeleženi slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su primali flukonazol. Ovi izveštaji uključuju ozbiljno obolele pacijente sa brojnim istovremenim faktorima rizika, kao što su organsko oboljenje srca, poremećaj elektrolita i primena istovremene terapije koja može takođe da doprinese ovim promenama.

FLUCONAL[®] treba primenjivati oprezno pacijentima sa navedenim proaritmogenim stanjima. Istovremena primena drugih lekova koji mogu da dovedu do produženja QT intervala i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana (*videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Halofantrin

Za halofantrin je dokazano da produžava QTc interval u preporučenim terapijskim dozama i substrat je za CYP 3A4. Prema tome, istovremena primena halofantrina i flukonazola se ne preporučuje (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvili ekfolijativne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza, tokom primene flukonazola. Pacijenti oboleli od AIDS-a su podložniji razvoju teških kožnih reakcija pri primeni mnogih lekova. Ukoliko se javi raš, koji se smatra povezanim sa primenom flukonazola, u toku terapije površne gljivične reakcije, dalju terapiju ovim lekom treba prekinuti. Ukoliko pacijenti sa invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama razviju raš, treba ih pažljivo pratiti i obustaviti terapiju ukoliko se razviju bulozne promene ili multiformni eritem.

Reakcije preosetljivosti

U retkim slučajevima je prijavljena pojava anafilakse (*videti odeljak Kontraindikacije*).

Citohrom P450

Flukonazol je potentni inhibitor CYP2C9 i umereni CYP3A4 inhibitor. Flukonazol je takođe inhibitor CYP2C19. Pacijente koji su na terapiji FLUCONALOM[®] i istovremeno lekovima koji imaju uzak terapijski prozor a metabolišu se preko CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, treba pratiti (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Terfenadin

Pacijente koji istovremeno primaju flukonazol u dozama manjim od 400 mg na dan sa terfenadinom treba pažljivo pratiti (*videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ekscipijensi

Ovaj proizvod sadrži 0,154 mmol natrijuma po ml rastvora. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata na kontrolisanoj natrijumskoj dijeti.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

Cisaprid: pri istovremenoj primeni sa flukonazolom kao neželjena dejstva su prijavljeni slučajevi "torsade de pointes". Kontrolisana studija u kojoj je primenjivan flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno je ukazala na značajno povećanje nivoa cisaprida u plazmi i produženje QT intervala. Primena cisaprida je kontraindikovana kod pacijenata na terapiji flukonazolom (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Terfenadin: zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija kao posledice produženja QT intervala kod pacijenta koji su u terapiji primarni i azolne antimikotike i terfenadin rađene su studije interakcije. Jedna studija je pokazala da primena flukonazola u dozi od 200 mg nije uticala na produženje QT intervala. Druga studija u kojoj je korišćen flukonazol u dozi od 400 mg i 800 mg je pokazala da doze od 400 mg i veće značajno utiču na povećanje koncentracije terfenadina u krvnoj plazmi pri njihovoj istovremenoj primeni. Primena flukonazola u dozi većoj od 400 mg kod pacijenata koji su na terapiji terfenadinom je kontraindikovana (*videti poglavlje Kontraindikacije*). Kombinovana primena flukonazola u dozama manjim od 400mg dnevno sa terfenadinom mora biti pod pažljivim nadzorom.

Astemizol: istovremena primena flukonazola sa astemizolom može dovesti do smanjenja klirensa astemizola. Povećanje plazma koncentracije astemizola može dovesti do QT prolongacije i retko izazvati "torsade de pointes". Istovremena primena flukonazola i astemizola je kontraindikovana (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Pimozid: iako nisu sprovedene *in vitro* i *in vivo* studije, kombinovana primena flukonazola sa pimozidom može inhibirati metabolizma pimozida. Povećanje plazma koncentracije pimozida može dovesti do QT prolongacije i retko izazvati "torsade de pointes". Istovremena primena flukonazola i pimozida je kontraindikovana (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Hinidin: iako nisu sprovedene *in vitro* i *in vivo* studije, kombinovana primena flukonazola sa hinidinom može inhibirati metabolizma hinidina. Primena hinidina može dovesti do QT prolongacije i retko izazvati "torsade de pointes". Istovremena primena flukonazola i hinidina je kontraindikovana (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Eritromicin: istovremena primena flukonazola i eritromicina može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, torsade de pointes) i posledično iznenadne srčane smrti. Istovremena primena flukonazola i eritromicina je kontraindikovana (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Ne preporučuje se istovremena primena sa sledećim lekovima:

Halofantrin: flukonazol može povećati plazma koncentraciju halofantrina usled inhibitornog efekta na CYP3A4. Kombinovana primena flukonazola i halofantrina može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, torsade de pointes) i posledično iznenadne srčane smrti. Treba izbegavati ovu kombinaciju lekova (*videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, savetuju se mere opreza i podešavanje doze sledećih lekova:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin: istovremena primena flukonazola i rifampicina dovodi do smanjenja vrednosti PIK flukonazola za 25% i skraćenja poluvremena eliminacije za 20%. Kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa rifampicinom, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Studije su pokazale da prilikom oralne primene flukonazola sa hranom, cimetidinom, antacidima ili kod radioterapije celog tela kod pacijenata sa transplantacijom kostne srži ne dolazi do značajnog smanjenja apsorpcije flukonazola.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je snažan inhibitor citohroma P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umeren inhibitor CYP3A4. Flukonazol takođe inhibira izoenzim CYP2C19. U prilog zabeleženim interakcijama, navedenim gore, pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, postoji određen rizik od povećanja plazma koncentracija drugih lekova koji se metabolišu putem CYP2C9 i CYP3A4 enzima. Zbog toga se savetuje oprez pri korišćenju ovih kombinacija lekova i pažljivo praćenje pacijenta. Inhibitorni efekat flukonazola na enzime se održava 4

- 5 dana nakon povlačenja flukonazola iz terapije usled dugog poluvremena eliminacije (*videti poglavlje Kontraindikacije*).

Alfentanil: istovremena primena flukonazola (400mg) i intravenskog alfentanila (20 µg/kg) zdravim dobrovoljcima dovodi do dvostrukog povećanja PIK_{10} alfentanila, najverovatnije usled inhibicije CYP3A4. Neophodno je podešavanje doze alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: flukonazol pojačava dejstvo amitriptilina i nortriptilina. Koncentracije 5-nortriptilina i/ili S-amitriptilina se mogu odrediti pri započinjanju kombinovane terapije i nakon jedne nedelje. Po potrebi, doze amitriptilina/nortriptilina treba podešavati.

Amfotericin B: istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih i imunosupresivnih miševa ima sledeće vrednosti: slabo dodatno antifungalno dejstvo kod sistemskih infekcija *C. albicans*, nema interakcija kod intrakranijalne infekcije *Cryptococcus neoformans* i antagonističko dejstvo dva leka kod sistemske infekcije *A. fumigatus*. Nema kliničkog značaja rezultata dobijenim u ovim studijama.

Antikoagulansi: za vreme post-marketingškog istraživanja su kao i usled primene drugih antifungalnih azola zabeležena neželjena dejstva poput modrenja, epistakse, gastrointestinalnog krvarenja, hematurije i melene udruženih sa produženjem protrombinskog vremena kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i varfarinom. Za vreme kombinovane primene ova dva leka, zabeleženo je dvostruko povećanje protrombinskog vremena, najverovatnije usled inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i antikoagulansima tipa kumarina treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme. Može biti potrebno podešavanje doze varfarina.

Benzodiazepini (kratkodelujući), midazolam, triazolam: kod oralne primene midazolama, istovremena primena flukonazola je dovela do značajnog povećanja koncentracije midazolama i izraženijih psihomotornih efekata. Istovremena oralna primena flukonazola 200mg i midazolama 7,5mg dovodi do povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije 3,7 odnosno 2,2 puta. Istovremena oralna primena flukonazola u dozi od 200mg dnevno sa triazolamom 0,25mg dovodi do porasta vrednosti PIK i poluvremena eliminacije 4,4 odnosno 2,3 puta. Pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, zabeleženo je pojačano i produženo dejstvo triazolama. Ukoliko je primena benzodiazepina neophodna kod pacijenata koji su na terapiji flukonazolom, trebalo bi razmisliti o smanjenju doze benzodiazepina i pažljivom nadzoru pacijenata.

Karbamazepin: flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i dovodi do porasta serum koncentracije karbamazepina za 30%. Postoji rizik od toksičnosti karbamazepinom. Može biti potrebno podešavanje doze karbamazepina u zavisnosti od izmerenih koncentracija/efekta.

Blokatori kalcijumskih kanala: određeni kalcijum antagonisti (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) se metabolišu putem CYP3A4. Flukonazol može povećati bioraspodivnost kalcijum antagonista. Preporučuje se povremeni monitoring neželjenih reakcija.

Celekoksib: za vreme istovremene primene flukonazola (200mg dnevno) i celekoksiba (200mg), C_{max} i PIK celekoksiba su povećane za 68% i 134%. Za vreme kombinovane primene sa flukonazolom, može biti potrebna polovična doza celekoksiba.

Ciklofosamid: kombinovana primena flukonazola i ciklofosamida dovodi do povećanja bilirubina i kreatinina u plazmi. Ova kombinacija se može koristiti imajući u vidu povećani rizik od porasta bilirubina i kreatinina u plazmi.

Fentanil: kao posledica moguće interakcije fentanila sa flukonazolom, zabeležen je slučaj intoksikacije fentanilom sa fatalnim ishodom. Takođe, na zdravim dobrovoljcima je dokazano da flukonazol značajno odlaže eliminaciju fentanila. Porast koncentracije fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje pacijenata. Može biti potrebno i podešavanje doze fentanila.

Inhibitori HMG CoA reduktaze: povećava se rizik od miopatije i rabdomiolize kada se flukonazol istovremeno primenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4 poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9 poput fluvastatina. Ukoliko je neophodna istovremena primena, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta u potrazi za simptomima miopatije i rabdomiolize kao i određivanje vrednosti kreatin kinaze. U slučaju povećanja kreatin kinaze ili dijagnostifikovanja miopatije/rabdomiolize, inhibitore HMG-CoA reduktaze treba povući iz terapije.

Imunosupresori (ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus):

Ciklosporin: flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Za vreme istovremene primene flukonazola u dozi od 200mg dnevno i ciklosporina (2,7mg/kg/dan), zabeleženo je povećanje PIK-a ciklosporina 1,8 puta. Ovu kombinaciju je moguće koristiti nakon smanjivanja doze ciklosporina u zavisnosti od njegove koncentracije.

Everolimus: iako nisu sprovedene *in vivo* ili *in vitro* studije, flukonazol može povećati koncentraciju everolimusa u plazmi, inhibicijom CYP3A4.

Sirolimus: flukonazol povećava plazma koncentraciju sirolimusa, najverovatnije inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija se može koristiti nakon podešavanja doze sirolimusa u zavisnosti od njegove koncentracije/efekata.

Takrolimus: flukonazol može povećati plazma koncentraciju takrolimusa do 5 puta, inhibicijom metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Pri intravenskoj primeni takrolimusa nisu zabeležene značajnije farmakokinetičke promene. Povećanje nivoa takrolimusa prati nefrotoksičnost. U zavisnosti od koncentracije, treba smanjiti oralnu dozu takrolimusa.

Losartan: flukonazol inhibira metabolizam losartana putem aktivnih metabolita (E-31 74) odgovornih za antagonizam angiotenzin II-receptora koji se javlja za vreme terapije losartanom. Neophodno je da pacijenti kontinuirano prate svoj krvni pritisak.

Metadon: flukonazol može povećati plazma koncentraciju metadona. Može biti potrebno podešavanje doze metadona.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi: C_{max} i PIK flurbiprofena su povećani za 23% odnosno 81% pri istovremenoj primeni sa flukonazolom u odnosu na monoterapiju flurbiprofena. Slično tome, C_{max} i PIK farmakološki aktivnog izomera (S-(+)-ibuprofena) je takođe povećan za 15% odnosno 82% pri istovremenoj primeni flukonazola sa racemskom smešom ibuprofena (400mg) u odnosu na monoterapiju racematom ibuprofena.

Iako još uvek nema odgovarajućih studija, flukonazol može povećati biorasplošivost drugih NSAIL koji se metabolišu putem CYP2C9 (naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se čest monitoring neželjenih reakcija i toksičnosti usled primene NSAIL. Može biti potrebno podešavanje doze NSAIL.

Fenitoin: flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Istovremeno ponovljeno doziranje 200mg flukonazola i 250mg fenitoina intravenozno povećava PIK₂₄ za 75% i C_{max} za 128%. U slučajevima kada je neophodno davanje oba leka potrebno je pratiti koncentracije fenitoina i ukoliko je to potrebno korigovati režim doziranja.

Prednizolon: zabeležen je slučaj pacijenta sa transplantiranom jetrom na terapiji prednizolonom, kod koga je došlo do razvoja akutne adrenalne insuficijencije nakon ukidanja tromesečne terapije flukonazolom. Povlačenje flukonazola iz terapije je najverovatnije izazvalo promenu u CYP3A4 aktivnosti što je dovelo do pojačanog metabolizma prednizolona. Neophodan je stalni nadzor pacijenata na dugoročnoj kombinovanoj terapiji flukonazolom i prednizolonom zbog mogućnosti nastanka adrenalne insuficijencije nakon povlačenja flukonazola.

Rifabutin: flukonazol utiče na povećanje serumske koncentracije rifabutina dovodeći do povećanje vrednosti PIK-a rifabutina do 80%. Prijavljeni su i slučajevi uvećanja kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i rifabutinom. U toku kombinovane terapije, treba voditi računa o simptomima toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: flukonazol dovodi do povećanja PIK i C_{max} sakvinavira za otprilike 50% odnosno 55%, usled inhibicije metabolizma sangvinavira u jetri putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Sakvinavir/ritonavir interakcija još uvek nije detaljno proučena. Može biti potrebno prilagodavanje doze sangvinavira.

Sulfonilureja: flukonazol utiče na produžavanje poluvremena eliminacije istovremeno oralno uzetih derivata sulfonilureje (hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih ispitanika. Iz tog razloga se savetuje čest monitoring nivoa glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfonilureje.

Teofilin: u placebo kontrolisanoj studiji, primena 200 mg flukonazola u trajanju 14 dana za 18% smanjuje klirens teofilina u plazmi. Pacijenti koji primaju visoke doze teofilina ili su pak u visokom riziku od dobijanja teofilinske toksičnosti moraju biti pod stalnim nadzorom ukoliko primaju flukonazol i ukoliko se pojave znaci toksičnosti modifikovati terapiju.

Vinka alkaloidi: iako nije dokazano, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije vinka alkaloida u plazmi (vinkristin i vinblastin) i dovesti do neurotoksičnosti, najverovatnije usled inhibitornog efekta na CYP3A4.

Vitamin A: postoji izolovani slučaj pacijenta na kombinovanoj terapiji sa svim trans-retinoid kiselinama (kisela forma vitamina A) i flukonazola, gde je došlo do pojave CNS neželjenih reakcija u vidu pseudotumor cerebri, koji nestaje nakon povlačenja flukonazola iz terapije. Moguće je koristiti ovu kombinaciju lekova pri čemu treba voditi računa o incidenci CNS neželjenih reakcija.

Vorikonazol: (CYP2C9 i CYP3A4 inhibitor): istovremena primena oralnog vorikonazola (400mg na 12h jedan dan, zatim 200mg na 12h 2,5 dana) i flukonazola (400mg prvog dana, zatim 200mg na 24sata 4 dana) je kod osmoro zdravih muških ispitanika dovela do porasta C_{max} i PIK t vorikonazola za prosečno 57% odnosno 79%. Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Savetuje se praćenje neželjenih dejstava usled primene vorikonazola ukoliko se on koristi nezavisno od flukonazola.

Zidovudin: flukonazol je doveo do povećanja C_{max} i PIK zidovudina za 84% odnosno 74% uz prosečno smanjenje klirensa zidovudina za 45%. Poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za 128% pri kombinovanoj terapiji sa flukonazolom. Pacijenti na ovoj kombinovanoj terapiji moraju biti podvrgnuti monitoringu usled razvoja neželjenih reakcija usled primene zidovudina. Može se razmatrati smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: otvorena randomizirana trostruko ukrštena studija na 18 zdravih ispitanika, koja je ocenjivala uticaj jedne oralno uzete doze od 1200mg azitromicina na farmakokinetiku flukonazola (jedna oralno uzeta doza od 800mg), kao i uticaj flukonazola na farmakokinetiku azitromicina je pokazala da nema značajne međusobne farmakokinetičke interakcije između ova dva leka.

Oralni kontraceptivi: sprovedene su dve farmakokinetičke studije sa kombinovanom primenom oralnih kontraceptiva i višestrukim dozama flukonazola. Nije bilo uticaja na nivo hormona u studiji sa 50mg flukonazola, dok je za dozu od 200mg dnevno, vrednost PIK-a etinil estradiola i levonorgestrela bila povećana za 40% odnosno 24%. Zbog toga je malo verovatno da će multiple doze flukonazola imati uticaja na efikasnost delovanja oralnih kontraceptiva.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Kod nekoliko stotina trudnica lečenih standardnim dozama flukonazola (< 200mg dnevno), kao pojedinačne doze ili ponovljenih doza u prvom trimestru, nije bilo neželjenih dejstava po fetus.

Prijavljeni su slučajevi multiplih kongenitalnih abnormalnosti (uključujući brahicefaliju, displaziju ušiju, džinovske anteriorne fontanele, iskrivljenosti fenura i radio-humeralne sinostoze) kod novorođenčadi majki koje su 3 ili više meseca bile na terapiji visokim dozama flukonazola (400-800mg dnevno) u lečenju kokcidiomikoze. Nije jasna povezanost između flukonazola i ovih neželjenih reakcija.

U studijama na životinjama je dokazana reproduktivna toksičnost

Kratkotrajnu terapiju standardnim dozama flukonazola ne treba koristiti za vreme trudnoće, sem ukoliko je krajnje neophodno.

Visoke doze flukonazola i/ili produženo doziranje ne treba primenjivati u toku trudnoće, osim kod životno-ugrožavajućih infekcija.

Dojenje

Flukonazol se izlučuje u majčino mleko u koncentraciji nižoj od one u plazmi. Moguće je nastaviti dojenje nakon primene pojedinačne standardne doze flukonazola od 200mg ili manje. Ne preporučuje se dojenje nakon ponovljenih doza ili vidoke doze flukonazola.

Fertilnost

Flukonazol nije uticao na fertilnost mužjaka ili ženki pacova

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Nisu objavljene studije o uticaju flukonazola na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti moraju biti upozoreni na mogućnost pojave vrtoglavice ili konvulzija (*videti poglavlje Neželjena dejstva,*) za vreme terapije flukonazolom i savetovani da u slučaju pojave ovih simptoma izbegavaju upravljanje motornim vozilima ili rukovanje mašinama.

Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjene dejstva (> 1/10) su glavobolja, abdominalni bol, dijareja, nauzeja, povraćanje, povećanje alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, porast alkalne fosfataze u krvi i raš.

Neželjena dejstva flukonazola su rangirana prema učestalosti pojavljivanja, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta (>1/10), česta (>1/100 i <1/10), povremena (>1/1000 i <1/100), retka (>1/10 000 i <1/1000), veoma retka (<1/10000, uključujući izolovane slučajeve) i nepoznata (ne mogu se proceniti na osnovu prikupljenih podataka).

Sistemi organa	Česta	Povremena	Retka
----------------	-------	-----------	-------



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Imunološki poremećaji			Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		Oslabljen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Somnolencija, insomnija	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj ukusa	Tremor
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		Vertigo	
Kardiološki poremećaji			Torsade de pointes <i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), QT prolongacija <i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>).
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, nauzeja	Opstipacija, dispepsija, nadutost, suva usta	
Hepatobilijarni poremećaji	Porast alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne transferaze u krvi (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)	Holestaza (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), žutica (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), porast bilirubina (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere</i>	Zastoj jetre (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), hepatocelularna nekroza (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), hepatitis (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), hepatocelularna oštećenja (<i>videti poglavlje Posebna upozorenja i mere</i>



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

		<i>opreza pri upotrebi leka)</i>	<i>opreza pri upotrebi leka)</i>
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	<i>Raš (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)</i>	<i>Erupcije na mestu primene leka (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), urtikarija (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), pruritus, pojačano znojenje</i>	<i>Toksična epidermalna nekroliza (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), Stivens-Džonson-ov sindrom (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (videti poglavlje Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija</i>
Poremećaji mišićnoskeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Mialgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor, slabost, astenija, groznica	

Pedijatrijska populacija

Šema i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih abnormalnosti zabeleženih u pedijatrijskoj populaciji su slične onima kod odraslih.

Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi predoziranja flukonazolom sa istovremenom pojavom halucinacija i paranoidnog ponašanja. U slučaju predoziranja, treba sprovesti simptomatsku terapiju (supotrivne mere i gastričnu lavažu po potrebi). Flukonazol se u velikoj meri eliminiše urinom; forsirana diureza će povećati stepen eliminacije. Hemodijaliza u trajanju od 3 sata smanjuje plazma koncentraciju flukonazola za otprilike 50%.

Inkompatibilnost

Specifične inkompatibilnosti nisu primećene. Međutim, ne preporučuje se dodavanje drugih lekova u FLUCONAL[®] rastvor za infuziju, osim onih navedenih u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom.



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom

Kompatibilnost rastvora za infuziju:

Flukonazol je kompatibilan sa sledećim rastvorima: Glukoza 20%, Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor, Kalijum-hlorid u glukozi, Natrijum bikarbonat 4,2%, rastvor za peritonealnu dijalizu i rastvorima sa aminokiselinama, Fiziološki rastvor (natrijum-hlorid 0,9%).

Flukonazol se može davati kroz isti sistem za infuziju zajedno sa pomenutim rastvorima. Iako nisu zabeleženi slučajevi specifične inkompatibilnosti, dodavanje drugih lekova u infuziju flukonazola nije preporučljivo.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

Rastvaranje treba obaviti pod aseptičnim uslovima. Vizuelno treba pregledati da li u rastvoru postoje čestice ili promena boje pre upotrebe. Rastvor treba upotrebiti samo ukoliko je bistar i bez prisutnih čestica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.