

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Difluzol<sup>®</sup> 2 mg/mL rastvor za infuziju

INN: flukonazol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Jedna bočica sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.

Pomoćne supstance: jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 9 mg natrijum-hlorida (ekvivalentno 0,154 mmol natrijuma).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna tečnost.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Difluzol je indikovano za lečenje sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1).

Difluzol je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak 4.4)
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak 4.4).
- Invazivne kandidijaze.
- Mukozne kandidijaze, uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu.
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (zapaljenje prilikom korišćenja zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Difluzol je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva.
- Ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik od pojave relapsa.
- Profilaksu infekcija kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemioterapiji ili pacijenti koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1))

Difluzol je indikovano kod novorođenčadi rođenih u terminu, odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina:

Difluzol se primenjuje za lečenje mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Difluzol se može koristiti kao preventivna terapija relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece pod visokim rizikom od ponovne pojave bolesti (videti odeljak 4.4).

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

Treba uzeti u obzir zvanične smernice za odgovarajuću primenu antigljivičnih lekova.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### *Doziranje*

Doziranje se zasniva na prirodi i težini gljivične infekcije. Terapija infekcija koje zahtevaju lečenje ponavljanim dozama treba da se nastavi sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neodgovarajuće trajanje terapije može dovesti do recidiva aktivne infekcije.

##### *Odrasli*

<b>Indikacije</b>		<b>Doziranje</b>	<b>Trajanje terapije</b>
<b>Kriptokokoza</b>	-Terapija kriptokoknog meningitisa.	Udarana doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 200 do 400 mg dnevno	Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza može se povećati na 800 mg
	-Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod pacijenata pod visokim rizikom od recidiva.	200 mg dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije sa 200mg dnevno
<b>Kokcidioidomikoza</b>		200 mg do 400 mg	11 meseci do 24 meseca i duže, u zavisnosti od pacijenta. 800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica.
<b>Invazivna kandidijaza</b>		Udarana doza: 800 mg prvog dana  Naredne doze: 400 mg dnevno	Uglavnom, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju iznosi 2 nedelje nakon prvog negativnog rezultata kulture krvi i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.

<b>Terapija mukozne kandidijaze</b>	- Orofaringealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana  Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom.
	- Ezofagealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana  Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom
	- Kandidurijska kandidijaza	200 mg do 400 mg dnevno	7 do 21 dan. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom.
	-Hronična atrofična kandidijaza	50 mg dnevno	14 dana
	-Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg dnevno	Do 28 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije, kompromitovanog imunskog sistema i postojeće infekcije
<b>Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod HIV zaraženih pacijenata koji imaju visok rizik od pojave relapsa</b>	- Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom
	- Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom

<b>Profilaksa kandidom</b>	<b>infekcije</b>		200 mg do 400 mg	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila premaši 1000 ćelija po mm <sup>3</sup>
----------------------------	------------------	--	------------------	---

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Doziranje treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti "Oštećenje funkcije bubrega").

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Difluzol se pretežno izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. U terapiji pojedinačnom dozom leka nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pedijatrijsku populaciju) koji treba da prime ponovljene doze flukonazola, potrebno je primeniti početnu dozu od 50 mg do 400 mg na osnovu preporučene dnevne doze za indikaciju. Nakon ove početne udarne doze, dnevna doza (u skladu sa indikacijom) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

<b>Klirens kreatinina (mL/min)</b>	<b>Procenat preporučene doze</b>
>50	100%
≤50 (bez dijalize)	50%
Redovna dijaliza	100% nakon svake dijalize

Pacijenti koji su redovno na dijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake dijalize; danima kada nisu na dijalizi, pacijenti treba da prime dozu koja je u skladu sa njihovim klirensom kreatinina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre dostupni su ograničeni podaci, i stoga je flukonazol potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 4.8).

#### *Pedijatrijska populacija*

U pedijatrijskoj populaciji ne sme se premašiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

Kao i kod sličnih infekcija kod odraslih, trajanje terapije se zasniva na kliničkom i mikološkom odgovoru. Lek Difluzol se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega videti doziranje pod "Oštećenje funkcije bubrega". Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji sa insuficijencijom bubrega (za upotrebu kod novorođenčadi rođene u terminu, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega videti niže u odeljku "novorođenčad rođena u terminu").

*Odojčad i deca (uzrasta od 28 dana do 11 godina):*

<b>Indikacija</b>	<b>Doziranje</b>	<b>Preporuke</b>
- Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredne doze: 3 mg/kg dnevno	Početna doza može biti primenjena prvog dana da bi se brže postigle koncentracije u stanju ravnoteže (engl. <i>steady state</i> )
- Invazivna kandidijaza - Kriptokokni meningitis	Doza: 6-12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Profilaksa <i>Candida</i> infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od obima i trajanja indukovane neutropenije (videti doziranje za odrasle)

*Adolescenti (uzrast od 12 do 17 godina):*

U zavisnosti od telesne mase i razvoja puberteta, lekar koji propisuje lek trebalo bi da proceni koje doziranje (za odrasle ili decu) najviše odgovara. Klinički podaci ukazuju da deca imaju veći klirens flukonazola od onog zabeleženog kod odraslih. Doza od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovara dozi od 3, 6 i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporediva sistemska izloženost.

*Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):*

Novorođenčad sporo izlučuju flukonazol. Postoji malo farmakokinetičkih podataka u prilog ovom doziranju kod novorođenčadi rođene u terminu (videti odeljak 5.2).

<b>Uzrasna grupa</b>	<b>Doziranje</b>	<b>Preporuke</b>
Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svaka 72 časa.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 časa.
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svakih 48 časova.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 časova.

### **Način primene**

Lek je namenjen za intravensku primenu.

Lekovi koji sadrže flukonazol kao aktivnu supstancu mogu se primenjivati oralno ili putem intravenske infuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenata. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene ili obrnuto, nema potrebe za promenom dnevne doze.

Intravensku infuziju treba primenjivati brzinom koja ne prelazi 10 mL/min. Flukonazol je rastvoren u 0,9% natrijum-hloridu. Svaka bočica od 100 mL rastvora za infuziju sadrži 15 mmol Na<sup>+</sup> i 15 mmol Cl<sup>-</sup>. Pošto rastvor flukonazola sadrži natrijum hlorid, kod pacijenata kod kojih je ograničen unos natrijuma ili tečnosti, treba voditi računa o brzini primene infuzije.

Za uputstvo za rukovanje, videti odeljak 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge supstance iz grupe azola ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

Istovremena primena terfenadina kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju Difluzol u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili većim, zasnovano na rezultatima studije interakcija pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimoqid, hinidin, eritromicin i amjodaron, kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju flukonazol (videti odeljke 4.4 i 4.5).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### *Tinea capitis*

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije superioran u poređenju sa grizeofulvinom, dok je ukupni procenat uspešnosti iznosio manje od 20%. Stoga, Difluzol ne treba primenjivati u lečenju *tinea capitis*.

#### *Kriptokokoza*

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji kriptokokoze druge lokalizacije (npr. plućna i kožna kriptokokoza) su ograničeni, što ograničava davanje preporuka za doziranje.

#### *Duboke endemske mikoze*

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji drugih oblika endemske mikoze, kao što su *parakokcidioidomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* i *histoplazmoza* su ograničeni, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

#### *Renalni sistem*

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

#### *Insuficijencija nadbubrežnih žlezda*

Poznato je da primena ketokonazola dovodi do insuficijencije nadbubrežnih žlezda, i iako se retko javlja, može biti primenljivo i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežnih žlezda, koja se javlja prilikom istovremene primene flukonazola i prednizona opisana je u odeljku 4.5 u podnaslovu „*Uticao flukonazol na druge lekove*“.

#### *Hepatobilijarni sistem*

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Difluzol se dovodi u vezu sa retkim slučajevima teške hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, prvenstveno kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjima. Nema jasnih dokaza da je hepatotoksičnost flukonazola uslovljena ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, polom ili starošću pacijenata. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijente kod kojih dođe do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom treba pratiti da bi se prepoznao razvoj težeg oštećenja jetre.

Pacijente treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljan uticaj leka na jetru (značajna astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah obustaviti, a pacijent treba da se javi lekaru.

#### *Kardiovaskularni sistem*

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su primali Difluzol. Ovi slučajevi uključivali su pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što je strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena.

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa predispozicijom aritmijskih stanja. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

#### *Halofantrin*

Pokazano je da halofantrin produžava QTc interval u preporučenoj terapijskoj dozi, a supstrat je CYP3A4. Stoga, ne preporučuje se istovremena primena flukonazola i halofantrina (videti odeljak 4.5).

#### *Dermatološke reakcije*

Pacijenti su retko razvijali ekfolijativne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza tokom terapije flukonazolom. Pacijenti oboleli od AIDS-a imaju pojačanu sklonost ka razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenta sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako pacijenti sa invazivnom/sistemsom gljivičnom infekcijom razviju osip, treba ih pažljivo pratiti i prekinuti terapiju flukonazolom u slučaju pojave bulozne lezije ili eritema multiforme.

#### *Preosetljivost*

U retkim slučajevima prijavljena je anafilaksa (videti odeljak 4.3).

#### *Citohrom P450*

Flukonazol je snažan inhibitor CYP2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Flukonazol je takođe inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene lekom Difluzol, koji su istovremeno lečeni lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

#### *Terfenadin*

Potrebno je pažljivo pratiti istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom (videti odeljke 4.3 i 4.5).

#### *Pomoćne supstance*

Ovaj lek sadrži 0,154 mmol natrijuma po mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

Cisaprid: Postoje izveštaji o kardiološkim događajima, uključujući *torsades de pointes* kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i cisaprid. Kontrolisano ispitivanje je otkrilo da su istovremeno primenjeni flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno doveli do značajnog povećanja koncentracije cisaprida u plazmi i produženja QTc intervala. Istovremena terapija cisapridom i flukonazolom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Terfenadin: Ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posledica produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo

produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili većoj značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i većim sa terfenadinom (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom potrebno je pažljivo pratiti.

Astemizol: Istovremena primena flukonazola i astemizola može smanjiti klirens astemizola. Kao rezultat toga, povećane koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i astemizola (videti odeljak 4.3).

Pimozid: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i pimozida može dovesti do inhibicije metabolizma pimozida. Povećanje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i pimozida (videti odeljak 4.3).

Hinidin: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i hinidina može dovesti do inhibicije metabolizma hinidina. Primena hinidina povezana je sa produženjem QT intervala i retko sa pojavom *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak 4.3).

Eritromicin: Istovremena primena flukonazola i eritromicina ima potencijal da poveća rizik od kardiotsičnosti (produženje QT intervala, *torsade de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (videti odeljak 4.3).

Amjodaron: Istovremena primena flukonazola i amjodarona može dovesti do inhibicije metabolizma amjodarona. Primena amjodarona povezana je sa produženjem QT intervala. Istovremena upotreba amjodarona i flukonazola je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

Halofantrin: Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotsičnosti (produženi QT interval, *torsades de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin: Istovremena primena flukonazola i rifampicina dovela je do smanjenja PIK od 25% i 20% kraćeg poluvremena eliminacije flukonazola. Kod pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

Ispitivanja interakcija pokazala su da kada se flukonazol primenjuje oralno istovremeno sa hranom, cimetidinom, antacidima ili nakon totalnog zračenja tela radi transplantacije koštane srži, ne dolazi do klinički značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Hidrohlortiazid: U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su uzimali flukonazol, istovremena primena ponovljenih doza hidrohlortiazida, dovela je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40 %. Ovaj porast koncentracije ne zahteva nužno izmene u režimu doziranja flukonazola kod osoba koje istovremeno uzimaju i diuretike.



### Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je snažan inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umeren inhibitor CYP3A4. Takođe, flukonazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povećanja koncentracija u plazmi drugih supstanci koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom. Zbog toga je ove kombinacije potrebno primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola na inhibiciju enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).

Alfentanil: Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca, PIK<sub>10</sub> alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagođavanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol pojačava efekat amitriptilina i nortriptilina. Koncentracije 5-nortriptilina i/ili S-amitriptilina treba izmeriti na početku kombinovane terapije i nakon jedne nedelje. Ukoliko je potrebno, dozu amitriptilina/nortriptilina treba prilagoditi.

Amfotericin B: Istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa dala je sledeće rezultate: mali aditivni antigljivični efekat kod sistemske infekcije sa *C. albicans*, bez interakcije kod intrakranijalne infekcije sa *Cryptococcus neoformans*, i antagonizam ova dva leka kod sistemske infekcije sa *Aspergillus fumigatus*. Klinički značaj rezultata dobijenih u ovim ispitivanjima nije poznat.

Antikoagulansi: Tokom postmarketinškog iskustva, kao i kod ostalih azola koji deluju antifungalno, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol istovremeno sa varfarinom. Protrombinsko vreme bilo je produženo do 2 puta tokom istovremene primene flukonazola i varfarina, verovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme kod pacijenata koji primaju kumarinske ili indandionske antikoagulanse. Prilagođavanje doze varfarina može biti potrebno.

Benzodiazepini (kratkog dejstva), tj. midazolam, triazolam: nakon oralne primene midazolama, flukonazol je doveo do znatnog povećanja koncentracije midazolama i njegovog psihomotornog dejstva. Istovremena oralna primena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama dovela je do povećanja PIK midazolama za 3,7 puta i poluvremena eliminacije za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno, primenjen istovremeno sa 0,25 mg triazolama, oralno, povećao je PIK triazolama za 4,4 puta, a poluvreme eliminacije za 2,3 puta. Potencirani i produženi efekti triazolama zabeleženi su prilikom istovremene terapije flukonazolom. Ako je neophodna istovremena terapija benzodiazepinima kod pacijenata koji primaju flukonazol, treba razmisliti o smanjenju doze benzodiazepina, a pacijente treba pratiti.

Karbamazepin: Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabeleženo je povećanje koncentracije karbamazepina u serumu od 30%. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Prilagođavanje doze karbamazepina može biti potrebno u zavisnosti od izmerene koncentracije/efekta leka.

Blokatori kalcijumskih kanala: Određeni antagonisti kalcijumskih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metabolišu se putem CYP3A4. Flukonazol ima potencijal da dovede do povećanja sistemske izloženosti antagonistima kalcijumskih kanala. Preporučuje se često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja.

Celekoksib: Tokom istovremene terapije flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C<sub>max</sub> i PIK celekoksiba su se povećale, za 68% odnosno 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

Ciklofosamid: Kombinovana terapija ciklofosamidom i flukonazolom dovodi do povećanja bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz pojačan oprez zbog rizika od povećanja bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentani: Zabeležen je jedan smrtni slučaj intoksikacije fentanilom usled moguće interakcije između fentanila i flukonazola. Pored toga, pokazano je kod zdravih dobrovoljaca da flukonazol značajno odlaže eliminaciju fentanila. Povećana koncentracija fentanila može dovesti do depresije disanja. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog potencijalnog rizika od depresije disanja. Prilagođavanje doze fentanila može biti potrebno.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: Rizik od miopatije i rabdomiolize raste kada se flukonazol primenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin. Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti nivo kreatin kinaze. Primenu inhibitora HMG-CoA reduktaze treba prekinuti ukoliko je zabeleženo značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze ili ukoliko je miopatija/rabdomioliza dijagnostikovana ili se sumnja na nju.

Imunosupresivi (tj. ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje PIK ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija može se primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina, u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.

Everolimus: Iako nije ispitivano *in vivo* ili *in vitro*, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije everolimusa u serumu putem inhibicije CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol povećava koncentracije sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se zbog inhibicije metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija može se primenjivati uz prilagođavanje doze sirolimusa, u zavisnosti od efekta/izmerene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol može povećati koncentracije oralno primenjenog takrolimusa u serumu do 5 puta, zbog inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Kada je takrolimus primenjen intravenski, nisu zabeležene značajne farmakokinetičke promene. Povećanje koncentracije takrolimusa povezano je sa slučajevima nefrotoksičnosti. Dozu oralno primenjenog takrolimusa potrebno je smanjiti u zavisnosti od njegove koncentracije.

Losartan: Flukonazol inhibira metabolizam losartana do njegovog aktivnog metabolita (E-31 74), koji je odgovoran za veći deo antagonizma angiotenzin II-receptora koji se javlja tokom terapije losartanom. Potrebno je stalno praćenje krvnog pritiska kod pacijenata.

Metadon: Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti potrebno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi: Cmax i PIK flurbiprofena povećali su se za 23% odnosno 81%, kada je flurbiprofen primenjen istovremeno sa flukonazolom, u poređenju sa samostalno primenjenim flurbiprofenom. Slično tome, Cmax i PIK farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećani su za 15% odnosno 82% kada je flukonazol primenjen sa ibuprofenom racematom (400 mg) u poređenju sa samostalno primenjenim ibuprofenom racematom.

Iako nije posebno ispitivano, flukonazol potencijalno može povećati sistemska izloženost drugim NSAIL koji se metabolišu putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja i toksičnosti povezanih sa NSAIL. Prilagođavanje doze NSAIL može biti potrebno.

**Fenitoin:** Flukonazol inhibira hepatički metabolizam fenitoina. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski dovela je do povećanja  $PIK_{24}$  fenitoina za 75% i  $C_{min}$  za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

**Prednizon:** Objavljen je izveštaj o slučaju kod jednog pacijenta sa transplantacijom jetre, lečenim prednizonom, kod koga se javila akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlezda, kada je prekinuta tromesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid terapije flukonazolom izazvao pojačanu CYP3A4 aktivnost koja je dovela do povećanja metabolizma prednizona. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata na dugotrajnoj terapiji flukonazolom i prednizonom, prilikom prekida terapije flukonazolom, zbog moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

**Rifabutin:** Flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja  $PIK$  rifabutina za do 80%. Postoje izveštaji o uvećanju kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i rifabutin. Kod kombinovane terapije treba imati u vidu simptome toksičnosti rifabutina.

**Sakvinavir:** Flukonazol povećava  $PIK$  i  $C_{max}$  sakvinavira za, redom, 50% i 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirirom nije ispitivana i možda je treba podrobnije ispitati. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

**Sulfoniluree:** Pokazano je da flukonazol produžava poluvreme eliminacije iz seruma istovremeno primenjenih oralnih sulfonilurea (npr. hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih dobrovoljaca. Često praćenje koncentracije glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfoniluree preporučuje se prilikom istovremene primene.

**Teofilin:** U jednom placebo-kontrolisanom ispitivanju interakcije, davanje 200 mg flukonazola tokom 14 dana dovelo je do 18% smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme. Pacijente koji primaju visoke doze teofilina ili koji su inače izloženi visokom riziku od toksičnosti teofilina treba pratiti ako istovremeno uzimaju i flukonazol da bi se prepoznali znaci toksičnosti teofilina. Ako se znaci toksičnosti razvijaju, terapiju treba podesiti na odgovarajući način.

**Vinka alkaloidi:** Iako nije ispitivano, flukonazol može povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristin i vinblastin) i dovesti do pojave neurotoksičnosti, koja se verovatno javlja zbog inhibitornog efekta na CYP3A4.

**Vitamin A:** Na osnovu izveštaja o slučaju jednog pacijenta koji je primao kombinovanu terapiju sa *all-trans*-retinoinskom kiselinom (kiseli oblik vitamina A) i flukonazolom, došlo je do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om, u obliku pseudotumora *cerebri*, koji je nestao nakon prekida terapije flukonazolom.

Ova kombinacija se može koristiti, ali treba imati u vidu incidenciju neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om.

**Vorikonazol:** (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor): Istovremena primena oralnog vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralnog flukonazola (400 mg 1. dana, a zatim 200 mg na svaka 24 sata tokom 4 dana) kod 8 zdravih ispitanika muškog pola dovela je do povećanja  $C_{max}$  i  $PIK$  vorikonazola za prosečno, 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%) odnosno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: Flukonazol povećava C<sub>max</sub> i PIK zidovudina za, 84% odnosno 74%, zbog smanjenja klirensa oralnog zidovudina za približno 45%. Takođe, poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za oko 128% nakon kombinovane terapije sa flukonazolom. Potrebno je pratiti pacijente koji primaju ovu kombinaciju u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju na 18 zdravih dobrovoljaca procenjivano je dejstvo jedne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jedne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

Oralni kontraceptivi: Sprovedene su dve farmakokinetičke studije sa kombinovanim oralnim kontraceptivima i istovremenom primenom višestrukih doza flukonazola. Nije bilo relevantnog dejstva na nivoe hormona u studiji gde je korišćeno 50 mg flukonazola, dok je pri dozi od 200 mg dnevno, PIK etinil-estradiola bila povećana za 40%, a levonorgestrela za 24%. Prema tome, nije verovatno da će upotreba flukonazola u višestrukim dozama imati dejstva na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

Ivakaftor: Prilikom istovremene primene sa ivakaftorom, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), izloženost ivakaftoru je povećana 3 puta, a izloženost hidrosimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji umerenim CYP3A inhibitorima, kao što su flukonazol i eritromicin, preporučuje se smanjenje doze ivakaftora na 150 mg jednom dnevno.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Postoje izveštaji o višestrukim kongenitalnim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju uha, gigantsku anteriornu fontanelu, femoralnu anteverziju i radio-humeralnu sinostozu) kod odojčadi čije su majke lečene najmanje tri ili više meseci sa visokim dozama (400-800 mg dnevno) flukonazola zbog kokcidiomikoze. Veza između primene flukonazola i ovih događaja nije jasna.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Podaci dobijeni za nekoliko stotina trudnica koje su tokom prvog trimestra trudnoće bile lečene standardnim dozama (<200 mg dnevno) flukonazola, primenjenog kao pojedinačna ili ponovljena doza, ne pokazuju povećani rizik od neželjenih dejstava na fetus.

Flukonazol u standardnim dozama i kratkoročnim terapijama ne treba primenjivati u trudnoći, izuzev ukoliko je to nedvosmisleno neophodno.

Flukonazol u visokim dozama i/ili produženim terapijskim režimima ne sme se primenjivati u trudnoći, izuzev u slučaju potencijalno životno-ugrožavajućih infekcija.

##### *Dojenje*

Flukonazol prelazi u mleko i dostiže koncentracije niže od onih u plazmi. Dojenje se može nastaviti nakon pojedinačne primene standardne doze od 200 mg flukonazola ili manje. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili nakon visoke doze flukonazola.

##### *Plodnost*

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Difluzol na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na potencijalnu pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) dok uzimaju Difluzol i treba ih savetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se javi bilo koji od ovih simptoma.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće (>1/10) prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, bol u stomaku, dijareja, mučnina, povraćanje, povećane vrednosti alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze i alkalne-fosfataze u krvi, kao i osip.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije lekom Difluzol sa sledećom učestalošću: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ), nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Pospanost, nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj ukusa	Tremor
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo	
Kardiološki poremećaji			<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak 4.4), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, mučnina	Opstipacija, dispepsija, gasovi, suvoća usta	

Hepatobilijarni poremećaji	Povećan nivo alanin aminotranferaze (videti odeljak 4.4), povećan nivo aspartat aminotranferaze (videti odeljak 4.4), povećan nivo alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povećanje nivoa bilirubina (videti odeljak 4.4)	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4), hepatitis (videti odeljak 4.4), hepatocelularno oštećenje (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (videti odeljak 4.4)	Erupcija izazvana lekom* (videti odeljak 4.4), urtikarija (videti odeljak 4.4), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mijalgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, slabost, astenija, groznica	

\* uključujući reakciju na koži koja se javlja uvek na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (eng. *fixed drug eruption*)

#### Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji su slični onima zabeleženim kod odraslih osoba.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Zabeleženi su slučajevi predoziranja lekom Difluzol i istovremeno su zabeležene halucinacije i paranoidno ponašanje. U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju (uz suportivne mere

i ispiranje želuca ako je to neophodno). Flukonazol se uglavnom izlučuje putem urina; forsirana diureza bi verovatno ubrzala eliminaciju. Tročasovna dijaliza smanjuje nivoe u plazmi za oko 50%.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antimikotici za sistemsku primenu; derivati triazola

**ATC kod:** J02AC01

#### Mehanizam dejstva

Flukonazol je antimikotik iz grupe triazola. Njegovo primarno dejstvo je inhibicija demetilacije 14-alfa lanosterola preko glivičnog citohroma P-450, esencijalnog koraka u biosintezi glivičnog ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola u ćelijskoj membrani gljivica i može biti odgovorno za antigljivično delovanje flukonazola. Pokazano je da je flukonazol selektivniji za fungalne citohrom P-450 enzime u odnosu na različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

Pokazano je da primena flukonazola u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 28 dana ne utiče na koncentracije testosterona u plazmi muškaraca, niti na koncentracije steroida u plazmi žena u reproduktivnom periodu. Flukonazol u dozi od 200 mg do 400 mg dnevno nema klinički značajan uticaj na nivoe endogenih steroida ili na odgovor stimulisan ACTH kod zdravih dobrovoljaca muškog pola. Ispitivanja interakcije sa antipirinom ukazuju da pojedinačne ili višestruke doze flukonazola od 50 mg ne utiču na njegov metabolizam.

#### Osetljivost in vitro

*In vitro*, flukonazol ispoljava antigljivičnu aktivnost protiv većine klinički čestih *Candida* vrsta (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje širok raspon osetljivosti, dok je *C. krusei* rezistentna na flukonazol.

Flukonazol takođe ispoljava aktivnost *in vitro* protiv *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, kao i endemskih plesni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD (farmakokinetičko/farmakodinamski) odnos

U ispitivanjima na životinjama ustanovljena je korelacija između MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) vrednosti i efikasnosti protiv eksperimentalnih mikoza izazvanih sa *Candida spp.* U kliničkim ispitivanjima ustanovljena je skoro 1:1 linearna veza između PIK i doze flukonazola. Takođe, postoji direktna ali nesavršena veza između PIK ili doze i uspešnog kliničkog odgovora na oralnu kandidijazu i, u manjoj meri, veza između kandidemije i terapije. Prema tome, izlečenje je manje verovatno kod infekcija prouzrokovanih sojevima sa većim MIC vrednostima za flukonazol.

#### Mehanizmi rezistencije

*Candida spp.* su razvile više sistema rezistencije na antigljivične lekove iz grupe azola. Poznato je da sojevi gljivica koji su razvili jedan ili više ovih mehanizama rezistencije imaju veće vrednosti MIC za flukonazol, što negativno utiče na *in vivo* i kliničku efikasnost.

Postoje izveštaji o slučajevima superinfekcije sa *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*, koje često inherentno nisu osetljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). Takvi slučajevi mogu zahtevati alternativnu antigljivičnu terapiju.

### Granične vrednosti (prema EUCAST)

Na osnovu analize PK/PD podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti – podkomitet za ispitivanje antigljivične osetljivosti) je odredio granične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (*EUCAST Fluconazole rational document (2007) – version 2*). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC distribucije za specifične vrste, i granične vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje se najčešće vezuju za infekciju kod ljudi. Ove granične vrednosti su date u dole navedenoj tabeli:

Antimikotik	Granične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>)					Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida Krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S=osetljiv,

R=rezistentan

A= Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom određene su uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC distribucije za specifične vrste. One su za primenu samo za organizme koji nemaju specifične granične vrednosti.

-- = Ispitivanje osetljivosti se ne preporučuje zbog toga što lek nema adekvatno dejstvo na ovu vrstu.

IE= Nema dovoljno dokaza da je ova vrsta ciljna grupa za terapiju ovim lekom.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetičke osobine flukonazola su slične bez obzira da li se primenjuje oralno ili intravenski.

### Resorpcija

Flukonazol se dobro resorbuje nakon oralne primene, a postignute koncentracije leka u plazmi (i sistemska biološka raspoloživost) iznose preko 90% od koncentracija koji se postižu nakon intravenske primene. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na resorpciju nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi u stanju gladovanja postižu se 0,5 do 1,5 časova po uzimanju doze. Koncentracije leka u plazmi su proporcionalne primenjenoj dozi. Od koncentracija koje se postižu u stanju ravnoteže, 90% se dostigne za 4 do 5 dana svakodnevnom primenom jedne doze. Davanjem udarne doze (prvog dana) koja je dvostruko veća od uobičajene dnevne doze omogućava se da koncentracije leka u plazmi dostignu približno 90% ravnotežne koncentracije do drugog dana.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije skoro dostiže ukupnu količinu vode u organizmu. Vezivanje za proteine plazme je slabo (11-12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane telesne tečnosti. Koncentracije flukonazola u pljuvački i u sputumu su slične koncentracijama u plazmi. Kod pacijenata sa gljivičnim meningitisom, koncentracije flukonazola u cerebrospinalnoj tečnosti iznose otprilike 80% od odgovarajućih koncentracija u plazmi.

Velike koncentracije flukonazola u koži, veće nego u serumu, postižu se u stratum corneum-u, epidermisu-dermisu i u ekrimnom znoju. Flukonazol se nagomilava u stratum corneum-u. Pri dozama od 50 mg jednom dnevno, koncentracija flukonazola posle 12 dana iznosila je 73 mikrograma/g, a 7 dana po obustavljanju terapije koncentracija je i dalje bila 5,8 mikrograma /g. Pri doziranju 150 mg jednom nedeljno, koncentracija flukonazola u *stratum corneum*-u sedmog dana iznosila je 23,4 mikrograma/g, a 7 dana po drugoj dozi bila je i dalje 7,1 mikrograma/g.



Koncentracija flukonazola u noktima posle 4 meseca uzimanja 150 mg jednom nedeljno iznosila je 4,05 mikrograma/g u zdravim i 1,8 mikrograma/g u obolelim noktima. Štaviše, merljivi nivoi flukonazola nalaženi su u uzorcima noktiju 6 meseci po prekidu terapije.

#### Biotransformacija

Flukonazol se metaboliše samo u manjoj meri. Od radioaktivne doze, samo 11% se izluči urinom u promenjenom obliku. Flukonazol je selektivni inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5). Takođe, flukonazol je inhibitor izoenzima CYP2C19.

#### Eliminacija

Poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme iznosi oko 30 časova. Glavni put izlučivanja je preko bubrega. U urinu se pojavljuje približno 80% unete doze u obliku nepromenjenog leka. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema podataka o metabolitima u cirkulaciji.

Dugo poluvreme eliminacije iz plazme daje osnovu za terapiju jednom dozom u slučajevima vaginalne kandidijaze, a jednom dnevno i jednom nedeljno za sve druge indikacije.

#### Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (brzina glomerularne filtracije,  $GFR < 20 \text{ mL/min}$ ), poluvreme eliminacije je povećano sa 30 na 98 časova. Posledično je potrebno smanjenje doze. Flukonazol se uklanja hemodijalizom i u manjoj meri peritonealnom dijalizom. Nakon tročasovne hemodijalize, oko 50% flukonazola se eliminiše iz krvi.

#### Farmakokinetika kod dece

Farmakokinetički podaci procenjavani su za 113 pedijatrijskih pacijenata u 5 kliničkih ispitivanja: 2 ispitivanja sa pojedinačnom dozom, 2 ispitivanja sa višestrukom dozom i ispitivanje kod prevremeno rođene dece. Podaci iz jednog ispitivanja ne mogu se interpretirati zbog promena u predviđenoj formulaciji tokom ispitivanja. Dodatni podaci bili su dostupni iz *compassionate use* ispitivanja.

Nakon primene 2-8 mg/kg flukonazola deci uzrasta od 9 meseci do 15 godina, izmeren je PIK od oko 38 mikrograma·h/mL po doznoj jedinici od 1 mg/kg. Prosečno poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme je variralo između 15 i 18 časova a volumen distribucije bio je oko 880 mL/kg nakon višestrukih doza. Duže poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme od oko 24 časa zabeleženo je nakon pojedinačne doze. Ovo se može uporediti sa poluvremenom eliminacije flukonazola nakon pojedinačne primene 3 mg/kg i.v. kod dece uzrasta od 11 dana do 11 meseci. Volumen distribucije u ovoj uzrasnoj grupi iznosio je oko 950 mL/kg.

Iskustvo sa flukonazolom kod novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja kod prevremeno rođene dece. Srednja vrednost uzrasta u vreme primene prve doze iznosila je 24 časa (raspon od 9 do 36 časova) a prosečna težina na rođenju iznosila je 0,9 kg (raspon od 0,75 do 1,10 kg) za 12 prevremeno rođenih beba prosečne gestacione starosti oko 28 nedelja. Sedam pacijenata je završilo protokol; maksimalno pet intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg primenjeno je na svaka 72 časa. Srednja vrednost poluvremena eliminacije u časovima iznosila je 74 (raspon 44-185) prvog dana koje se smanjivala tokom vremena do srednje vrednosti od 53 (raspon 30-131) sedmog dana i 47 (raspon 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krive (mikrogram·h/mL) iznosila je 271 (raspon 173-185) prvog dana i rasla je do srednje vrednosti od 490 (raspon 292-734) sedmog dana, a zatim opadala do srednje vrednosti od 360 (raspon 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije (mL/kg) iznosio je 1183 (raspon 1070-1470) prvog dana i rastao tokom vremena do srednje vrednosti od 1184 (raspon 510-2130) sedmog dana i 1328 (raspon 1040-1680) trinaestog dana.

### Farmakokinetika kod starijih osoba

Farmakokinetičko ispitivanje sprovedeno je na 22 ispitanika starosti 65 ili više godina, koji su primali pojedinačnu oralnu dozu od 50 mg flukonazola. Deset od ovih pacijenata istovremeno je primalo diuretike.  $C_{max}$  iznosila je 1,54 mikrograma/mL i javila se 1,3 časova nakon doze. Srednja vrednost PIK iznosila je  $76,4 \pm 20,3$  mikrograma  $\cdot$ h/mL, a prosečno terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 46,2 časa. Ove vrednosti farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrednosti zabeleženih kod normalnih mladih dobrovoljaca muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala PIK ili  $C_{max}$ . Pored toga, klirens kreatinina (74 mL/min), procenat nepromenjenog leka koji je detektovan u urinu (0-24 h, 22%) i procenjena vrednost renalnog klirensa flukonazola (0,124 mL/min/kg) kod starijih osoba, koji su se pokazali niži u odnosu na rezultate kod mladih dobrovoljaca, izgleda da su povezani sa smanjenom funkcijom bubrega koja je karakteristična za ovu grupu.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Efekti u nekliničkim ispitivanjima zabeleženi su samo prilikom izloženosti koja se smatra značajno većom od izloženosti kod ljudi, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu.

#### Karcinogenost

Nema dokaza o karcinogenom potencijalu flukonazola kod miševa i pacova koji su tretirani oralno tokom 24 meseca dozama od 2,5; 5 ili 10 mg/kg/dan (približno 2-7 puta većim od preporučenih doza za ljude). Pacovi muškog pola koji su tretirani dozama od 5 ili 10 mg/kg/dan imali su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma.

#### Mutagenost

Rezultati testova mutagenosti za flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, su bili negativni kod 4 soja bakterije *Salmonella typhimurium*, kao i u limfnom sistemu L5178Y miša. Citogenetske studije *in vivo* (na ćelijama kostne srži miša, posle oralne primene flukonazola) i *in vitro* (na humanim limfocitima izloženim dozi flukonazola od 1000 mikrograma/mL) nisu zabeležile hromozomske mutacije.

#### Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije uticao na fertilitnost pacova muškog i ženskog pola koji su tretirani oralno dnevnim dozama od 5, 10 ili 20 mg/kg ili parenteralnim dozama od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Nije bilo uticaja na fetus u dozama od 5 ili 10 mg/kg; povećana učestalost fetalnih anatomskih varijanti (veći broj rebra, dilatacija bubrežne karlice) i odložena osifikacija zabeleženi su prilikom primene doza od 25 i 50 mg/kg i viših. Prilikom primene doza u rasponu od 80 mg/kg do 320 mg/kg zabeleženo je povećanje embrioletaliteta i poremećaji fetusa uključujući talasasta rebra, rascep nepca i poremećaj kranio-facijalne osifikacije.

Neznatno odlaganje porođaja zabeleženo je pri dozi od 20 mg/kg oralno, a distocija i produženje porođaja zabeleženi kod nekolicine ženki sa dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg intravenski. Poremećaj porođaja se manifestovao kao neznatan porast broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenje neonatalnog preživljavanja pri ovim doznim nivoima. Dejstvo na porođaj je u skladu sa specifičnim dejstvom visokih doza flukonazola na smanjenje nivoa estrogena. Ovakva hormonska promena nije zapažena kod žena lečenih flukonazolom (videti odeljak 5.1).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
Voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima.

## **6.3. Rok upotrebe**

Jedna (1) godina.

Proizvod je za jednokratnu upotrebu.

Nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne zamrzavati.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla tipa I sa čepom od sive brombutil gume i *flip-off* zatvaračem (aluminijumskim prstenom i belim poklopca od polipropilena).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu (100 mL) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Iako nisu zabeležene specifične inkompatibilnosti, ne preporučuje se mešanje sa bilo kojim drugim lekom pre infuzije.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

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.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMACEUTICAL BALKANS DOO NOVI BEČEJ, Kumanački put bb, Novi Bečej

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-01880-15-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 13.03.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2017.