

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FLUKONAZOL Uni-Pharma, 2 mg/ml, rastvor za infuziju

INN: flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Jedna polipropilenska kesa sa 100 ml rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 9 mg natrijum-hlorida (ekvivalentno 0,154 mmol natrijuma) (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor bez mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma je indikovano u terapiji sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1).

Kod odraslih lek FLUKONAZOL Uni-Pharma je indikovano 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 (povezano sa korišćenjem zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Kod odraslih lek FLUKONAZOL Uni-Pharma je indikovano za profilaksu:

- recidiva kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva;
- recidiva 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)).

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

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma se primenjuje za lečenje mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i u profilaksi infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma se može koristiti kao terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa 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.

Međutim, kada ovi rezultati postanu dostupni, potrebno je antimikrobnu terapiju uskladiti sa dobijenim rezultatima.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antimikotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza se određuje prema 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:

Indikacije		Doziranje	Trajanje terapije
Kriptokokoza	Terapija kriptokoknog meningitisa	Udarne doza: 400 mg prvog dana, Naredna doza: 200 mg do 400 mg jednom dnevno	Uobičajeno 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 sa visokim rizikom od recidiva	200 mg jednom dnevno	Nije definisano trajanje terapije dozom od 200 mg dnevno.
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 meseci do 24 meseca ili duže, u zavisnosti od pacijenta. 800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica.
Invazivna kandidijaza		Udarne doza: 800 mg prvog dana, Naredne doze: 400 mg jednom 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.
Terapija mukozne kandidijaze	Orofaringealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana. Naredne doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Ezofagealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana. Naredne doze: 100	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog

		mg do 200 mg jednom dnevno	perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Kandidurija	200 mg do 400 mg jednom dnevno	7 do 21 dan. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Hronična atrofična kandidijaza	50 mg jednom dnevno	14 dana.
	Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jednom dnevno	Do 28 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije ili postojeće kompromitovanosti imunskog sistema i infekcije.
Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod HIV zaraženih pacijenata koji imaju visok rizik od pojave relapsa	Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
	Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
Profilaksa infekcije kandidom		200 mg do 400 mg jednom nedeljno.	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 ³ .

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Doziranje treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti deo „Oštećenje funkcije bubrega“).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma se pretežno izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. U terapiji pojedinačnom dozom leka nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata (uključujući pedijatrijsku populaciju) sa oštećenom funkcijom bubrega 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:

Klirens kreatinina (ml/min)	Procenat od preporučene doze
>50	100%
≤50 (bez hemodijalize)	50%
Hemodijaliza	100% nakon svake hemodijalize

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

Oštećenje funkcije jetre

Za pacijente 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 FLUKONAZOL Uni-Pharma se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega videti doziranje u delu „Oštećenje funkcije bubrega“. Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji sa insuficijencijom bubrega (za primenu kod terminske novorođenčadi, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega u delu „Novorođenčad rođena u terminu (0-27 dana)“, videti navedene informacije).

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

Indikacije	Doziranje	Preporuke
-Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredna doza: 3 mg/kg jednom dnevno	Početna doza može da se primeni prvog dana da bi se brže postigle koncentracije u stanju ravnoteže (engl. <i>steady state</i>).
-Invazivna kandidijaza -Kriptokokni meningitis	Doza: 6 do 12 mg/kg jednom 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 jednom dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja.
-Profilaksa <i>Candida</i> infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od obima i trajanja indukovane neutropenije (videti doziranje za odrasle).

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina):

U zavisnosti od telesne mase i pubertetskog razvoja, lekar koji propisuje lek treba da proceni koje je doziranje (za odrasle ili decu) najadekvatnije. 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 mg/kg, 6 mg/kg i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporediva sistemska izloženost.

Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):

Ekskrecija flukonazola kod novorođenčadi je spora. Postoji malo farmakokinetičkih podataka u prilog ovom doziranju kod novorođenčadi rođene u terminu (videti odeljak 5.2).

Uzrasna grupa	Doziranje	Preporuke
-Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad, i decu treba primeniti na svaka 72 sata.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 sata.

-Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svakih 48 sata.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati.
--	--	--

Način primene:

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma se primenjuje kao intravenska infuzija.

Intravenska infuzija se primenjuje brzinom koja ne prelazi 10 ml/min. U leku FLUKONAZOL Uni-Pharma aktivna supstanca se nalazi u rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%), tako da svakih 200 mg (polipropilenska kesa od 100 ml) sadrži po 15 mmol Na⁺ i 15 mmol Cl⁻.

Stoga, kod pacijenata kod kojih je ograničen unos natrijuma ili tečnosti, potreban je oprez koji se odnosi na brzinu primene tečnosti.

Za uputstva o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge supstance iz grupe azola ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena terfenadina je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju lek FLUKONAZOL Uni-Pharma u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili većim, zasnovano na rezultatima ispitivanja interakcija pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma CYP3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimoizid, hinidin i eritromicin, 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, lek FLUKONAZOL Uni-Pharma ne treba primenjivati u lečenju *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji kriptokokoze druge lokalizacije (npr. plućna i kožna kriptokokoza) su ograničeni, zbog čega se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Duboke endemske mikoze

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

Renalni sistem

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma 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 je povezana sa istovremenom primenom flukonazola i prednizona opisana je u odeljku 4.5 „Uticaj flukonazola na druge lekove“.

Oštećenje funkcije jetre

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Flukonazol je povezan sa retkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa

smrtnim ishodom, prvenstveno kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim oboljenjima. Kod pacijenata kod kojih je hepatotoksičnost povezana sa primenom flukonazola, nije primećena očigledna povezanost sa ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, polom ili starošću pacijenta. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijenti kod kojih dođe do poremećaja rezultata funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom moraju se pažljivo pratiti kako bi se prepoznao razvoj ozbiljnijeg oštećenja jetre. Pacijenta treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljno oboljenje jetre (značajna astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah obustaviti, a pacijent treba da se obrati lekaru.

Kardiovaskularni sistem

Primena nekih azola, uključujući i flukonazol, povezana je sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produžetak QT-intervalu inhibicijom ispravljačkih struja kalijumovih kanala (I_{Kr}). Produžetak QT-intervalu uzrokovan drugim lekovima (poput amjodaronu) može se povećati inhibicijom citohroma P450 (CYP) 3A4. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su primali flukonazol. Ovi slučajevi uključivali su ozbiljno bolesne pacijente sa višestrukim udruženim faktorima rizika, kao što je strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena. Pacijenti sa hipokalemijom i uznapređovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

Lek FLUKONAZOL Uni-Pharma treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa potencijalno proaritmичnim stanjima.

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 pri preporučenoj terapijskoj dozi, a supstrat je CYP3A4. Stoga se ne preporučuje istovremena primena flukonazola i halofantrina (videti odeljak 4.5).

Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvijali ekfolijativni dermatitis na koži, kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, tokom terapije flukonazolom. Prijavljene su i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*). Pacijenti oboleli od AIDS-a su skloniji razvoju teških reakcija na koži na mnoge lekove. Ako se osip, za koji se smatra da se može pripisati flukonazolu, razvije kod pacijenata koji se leče od površinske gljivične infekcije, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako se kod pacijenata sa invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama razvije osip, treba ih pažljivo pratiti i prekinuti terapiju flukonazolom u slučaju pojave buloznih lezija ili eritema multiforme.

Preosetljivost

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

Citohrom P450

Flukonazol je umeren CYP2C9 i CYP3A4 inhibitor. Flukonazol je takođe jak inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene lekom FLUKONAZOL Uni-Pharma, koji su istovremeno lečeni lekovima sa uskom 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 manjim od 400 mg dnevno sa terfenadinom (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Kandidijaza

Studije su pokazale povećanu prevalencu infekcija *Candida* vrstama osim *C. albicans*. To su uglavnom inherentno rezistentni sojevi (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili sojevi sa smanjenom osetljivošću

na flukonazol (*C. glabrata*). Takve infekcije mogu zahtevati primenu alternativne antigljivične terapije usled neuspeha postojeće terapije. Iz tog razloga se lekarima koji propisuju terapiju savetuje da uzmu u obzir prevalencu rezistencije različitih *Candida* vrsta na flukonazol.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 0,154 mmol natrijuma po ml rastvora za infuziju.

Ovaj lek sadrži 354 mg natrijuma na 100 ml rastvora za infuziju, što odgovara 17,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza ovog proizvoda odgovara 71% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama SZO.

Smatra se da lek FLUKONAZOL Uni-Pharma, 2 mg/ml, rastvor za infuziju ima veliki sadržaj natrijuma. Potrebno je uzeti u obzir kod pacijenata na ishrani sa malim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena lekova koji sadrže sledeće aktivne supstance:

Cisaprid

Postoje izveštaji o kardiološkim događajima, uključujući *torsades de pointes* kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i cisaprid. Kontrolisano ispitivanje je pokazalo 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 cisaprda u plazmi i produženja QTc intervala. Istovremena terapija flukonazolom i cisapridom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Terfenadin

Ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija usled produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje u kome se flukonazol primenjivao u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje u kome se flukonazol primenjivao u dozi od 400 mg i 800 mg dnevno 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 ili većim sa terfenadinom (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu flukonazola u dozama manjim 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 do retkih pojava *torsades 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. Povećane koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produženja QT intervala i retkih pojava *torsades 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 retkim pojavama *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak 4.3).

Eritromicin

Istovremena primena flukonazola i eritromicina može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsades de pointes*) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (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 može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženi QT interval, *torsades de pointes*) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez

Amiodaron

Istovremena primena flukonazola i amiodarona može dovesti do produženja QT intervala. Opres je neophodan ukoliko je neophodna istovremena upotreba amiodarona i flukonazola, naročito ukoliko se primenjuju velike doze flukonazola (800 mg).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagodavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin

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

Ispitivanja interakcija su pokazala 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 oštećenja resorpcije flukonazola.

Hidrohlortiazid

U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su primali flukonazol, istovremena primena ponovljenih doza hidrohlortiazida dovela je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40 %. Ovako veliki uticaj ne zahteva promenu režima doziranja flukonazola kod ispitanika koje istovremeno primaju diuretike.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je umeren inhibitor citohroma P450 (CYP) izoenzima 2C9 i 3A4. Flukonazol je takođe jak inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored zabeleženih/dokumentovanih interakcija navedenih u nastavku, postoji rizik od povećanja koncentracije drugih jedinjenja u plazmi koja se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, primenjenih istovremeno sa flukonazolom. Stoga, ove kombinacije potrebno je primenjivati sa oprezom, a pacijente je potrebno pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola na inhibiciju enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).

Abrocitinib

Fluconazole (inhibitor enzima CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4) povećava izloženost aktivnom delu abrocitiniba za 155%. Ako se primenjuje istovremeno sa flukonazolom, potrebno je prilagoditi dozu abrocitiniba u skladu sa uputstvom za njegovu primenu.

Alfentanil

Tokom istovremene terapije flukonazolom (400 mg) i intravenskim alfentanilom (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca, vrednost AUC₁₀ alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagodavanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin

Flukonazol povećava 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 pokazala 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 praćenja, kao i kod ostalih antifungalnih lekova iz grupe azola, prijavljene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), povezane sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol istovremeno sa varfarinom. Protrombinsko vreme bilo je produženo do 2 puta tokom istovremene terapije flukonazolom i varfarinom, verovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme kod pacijenata koji primaju kumarinske antikoagulanse istovremeno sa flukonazolom. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkog dejstva), tj. midazolam, triazolam

Nakon oralne primene midazolama, flukonazol je doveo do značajnog povećanja koncentracija midazolama i njegovih psihomotornih efekata. Istovremena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama oralnim putem dovela je do povećanja vrednosti AUC midazolama 3,7 puta i poluvremena eliminacije 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno, primenjen istovremeno sa 0,25 mg triazolama, oralno, povećao je vrednost AUC triazolama 4,4 puta, a poluvreme eliminacije 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 razmotriti smanjenje doze benzodiazepina, a pacijente treba na odgovarajući način pratiti.

Karbamazepin

Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabeleženo je povećanje koncentracije karbamazepina u serumu od 30%. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Može biti potrebno prilagođavanje doze karbamazepina u zavisnosti od merenja 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_{max} celekoksiba se povećala za 68%, a vrednost AUC za 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

Ciklofosfamid

Kombinovana terapija ciklofosfamidom i flukonazolom dovodi do povećanja vrednosti bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz detaljno razmatranje rizika od povećanja vrednosti bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentanil

Prijavljen je jedan smrtni slučaj intoksikacije fentanilom usled moguće interakcije između fentanila i flukonazola.

Pored toga, kod zdravih dobrovoljaca pokazano je 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 neophodno.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Rizik od miopatije i rabdomiolize se povećava (dozno zavisno) kada se flukonazol primenjuje istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što je atorvastatin i simvastatin ili preko CYP2C9 kao što je fluvastatin (smanjeni hepatski metabolizam statina). Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti vrednost 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.

Manje doze inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu biti potrebne, u skladu sa uputstvom za primenu statina.

Ibrutinib

Umereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećavaju koncentracije ibrutiniba u plazmi i mogu povećati rizik od toksičnosti. Ako se kombinacija ne može izbeći, smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno (dve kapsule) tokom trajanja primene inhibitora i obezbediti pažljivo kliničko praćenje.

Ivakaftor (sam ili u kombinaciji sa lekovima iz iste terapijske klase)

Istovremena primena sa ivakaftorom, pojačivačem transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), povećava izloženost ivakaftoru 3 puta, a hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Potrebno je smanjiti dozu ivakaftora (samog ili u kombinaciji) u skladu sa uputstvom za njegovu primenu.

Olaparib

Umereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećavaju koncentracije olapariba u plazmi; istovremena primena se ne preporučuje. Ako se kombinacija ne može izbeći, ograničiti dozu olapariba na 200 mg dva puta dnevno.

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

Ciklosporin

Flukonazol značajno povećava koncentraciju i vrednost AUC ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje vrednosti AUC ciklosporina 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 može povećati koncentracije sirolimusa u serumu, verovatno inhibiranjem 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 se takrolimus primenjuje intravenski, nisu uočene značajne farmakokinetičke promene. Povećane koncentracije takrolimusa povezane su 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.

Lurazidon

Umereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, mogu povećati koncentracije lurazidona u plazmi. Ako se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je smanjiti dozu lurazidona u skladu sa uputstvom za njegovu primenu

Metadon

Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti neophodno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

C_{max} flurbiprofena se povećala za 23%, a vrednost AUC za 81%, kada je flurbiprofen primenjen istovremeno sa flukonazolom, u poređenju sa samostalno primenjenim flurbiprofenom. Slično tome, C_{max} farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofen] povećana je za 15%, dok je vrednost AUC povećana za 82% kada je flukonazol primenjen istovremeno sa ibuprofenom (racematom) (400 mg) u poređenju sa samostalno primenjenim ibuprofenom (racematom).

Iako nije posebno ispitivano, flukonazol ima potencijal da poveća sistemsku 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 metabolizam fenitoina u jetri. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski dovela je do povećanja vrednosti AUC_{24} fenitoina za 75% i C_{min} za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti koncentraciju fenitoina u serumu da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

Prednizon

Postojao je izveštaj o slučaju da se kod jednog pacijenta sa transplantacijom jetre, lečenog prednizonom, javila akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlezda kada je prekinuta tromesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid terapije flukonazolom izazvao pojačanu CYP3A4 aktivnost što je dovelo do povećanog metabolizma prednizona. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata na dugotrajnoj terapiji flukonazolom i prednizonom, kada se prekine sa terapijom flukonazolom, zbog moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

Rifabutin

Flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja vrednosti AUC rifabutina za do 80%. Postoje izveštaji o uvećanju kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i rifabutin. Kod kombinovane terapije treba uzeti u obzir simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir

Flukonazol povećava vrednost AUC sakvinavira za približno 50% i C_{max} za približno 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirom nije ispitivana i mogla bi biti izraženija. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti neophodno.

Derivati sulfoniluree

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

Teofilin

U jednom placebo-kontrolisanom ispitivanju interakcije, primena 200 mg flukonazola tokom 14 dana

dovela je do 18% smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme. Pacijente koji primaju velike doze teofilina ili koji su inače izloženi povećanom riziku od toksičnosti teofilina potrebno je pratiti dok primaju flukonazol da bi se uočili znaci toksičnosti teofilina. Ako se pojave znaci toksičnosti, terapiju treba modifikovati.

Tofacitinib:

Izloženost tofacitinibu je povećana kada se primenjuje istovremeno sa lekovima koji dovode do umerene inhibicije CYP3A4 i jake inhibicije CYP2C19 (npr. flukonazol). Zbog toga se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg jednom dnevno kada se kombinuje sa ovim lekovima.

Tolvaptan:

Izloženost tolvaptanu je značajno povećana (200% za AUC; 80% za C_{max}) kada se tolvaptan, supstrat CYP3A4, primenjuje zajedno sa flukonazolom, umerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih reakcija, posebno izražene diureze, dehidracije i akutne bubrežne insuficijencije. U slučaju istovremene primene, dozu tolvaptana treba smanjiti u skladu sa uputstvom za njegovu primenu, a pacijenta treba često pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa tolvaptanom.

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 „*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 oralna primena vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralna primena 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} vorikonazola za prosečno 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%) i vrednosti AUC_{τ} za prosečno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Nije utvrđeno da smanjenje doze i/ili učestalost doziranja vorikonazola i flukonazola dovodi do nestanka ovog efekta. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin

Flukonazol povećava C_{max} zidovudina za 84% i vrednost AUC za 74%, zbog smanjenja klirensa oralno primenjenog zidovudina za približno 45%. Poluvreme eliminacije zidovudina je takođe produženo za približno 128% nakon kombinovane terapije sa flukonazolom. Potrebno je pratiti pacijente koji primaju ovu kombinaciju u cilju otkrivanja pojave neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin

U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju sprovedenom kod 18 zdravih dobrovoljaca procenjivan je uticaj 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 primenom višestrukih doza flukonazola. Nije bilo značajnog uticaja na vrednost hormona u studiji u kojoj je primenjeno 50 mg flukonazola, dok su pri dozi od 200 mg dnevno, vrednosti AUC etinil-estradiola

bile povećane za 40%, a levonorgestrela za 24%. Prema tome, nije verovatno da će primena višestrukih doza flukonazola uticati na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Pre započinjanja terapije, pacijentkinju treba informisati o potencijalnom riziku za fetus.

Nakon jednokratne doze, preporučuje se period eliminacije iz organizma od 1 nedelje (što odgovara 5–6 poluvremena eliminacije) pre planiranja trudnoće (videti odeljak 5.2).

Kod dužih terapijskih režima, treba razmotriti primenu kontracepcije, po potrebi, kod žena u reproduktivnom periodu tokom celog perioda lečenja i još 1 nedelju nakon poslednje doze.

Trudnoća

Opservacione studije ukazuju na povećan rizik od spontanog pobačaja kod žena lečenih flukonazolom tokom prvog i/ili drugog trimestra u poređenju sa ženama koje nisu lečene flukonazolom ili su lečene topikalnim azolima u istom periodu.

Podaci o nekoliko hiljada trudnica koje su primile kumulativnu dozu ≤ 150 mg flukonazola u prvom trimestru ne pokazuju povećanje ukupnog rizika od malformacija fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohortnoj studiji, izloženost oralnom flukonazolu u prvom trimestru bila je povezana sa blagim povećanjem rizika od mišićno-koštanih malformacija, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg u poređenju sa ženama lečenim topikalnim azolima, odnosno oko 4 dodatna slučaja na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama većim od 450 mg. Prilagođeni relativni rizik iznosio je 1,29 (95% CI 1,05–1,58) za dozu od 150 mg oralnog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23–3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

Dostupne epidemiološke studije o srčanim malformacijama pri primeni flukonazola tokom trudnoće daju neujednačene rezultate. Međutim, meta-analiza 5 opservacionih studija koje obuhvataju nekoliko hiljada trudnica izloženih flukonazolu u prvom trimestru pokazuje 1,8–2 puta povećan rizik od srčanih malformacija u poređenju sa nekorisćenjem flukonazola i/ili primenom topikalnih azola.

Prikazi slučajeva opisuju obrazac urođenih anomalija kod novorođenčadi čije su majke tokom trudnoće primale velike doze (400–800 mg/dan) flukonazola tokom 3 meseca ili duže, u lečenju kokcidiodomikoze. Uočene anomalije primećene kod ove odojčadi uključuju brahicefaliju, displaziju ušiju, uvećane prednje fontanele, savijanje femura i radiohumeralnu sinostozu. Uzročno-posledična veza između primene flukonazola i ovih anomalija nije sa sigurnošću utvrđena.

Flukonazol u standardnim dozama i kratkotrajnoj terapiji ne treba koristiti u trudnoći osim ako je to izričito neophodno.

Flukonazol u velikim dozama i/ili tokom dugotrajnih režima ne treba koristiti u trudnoći, osim kod potencijalno životno ugrožavajućih infekcija.

Dojenje

Flukonazol prelazi u majčino mleko i dostiže koncentracije slične onima u plazmi (videti odeljak 5.2).

Dojenje se može nastaviti nakon jednokratne doze od 150 mg flukonazola. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili primene visokih doza flukonazola. Potrebno je razmotriti razvojne i zdravstvene koristi dojenja u odnosu na kliničku potrebu majke za lekom Diflucan, kao i moguće neželjene efekte kod dojenčeta ili zbog osnovne bolesti majke.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja flukonazola na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) dok primaju lek FLUKONAZOL Uni-Pharma i treba ih savetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se javi bilo koji od ovih simptoma.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Prijavljena je reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) povezana sa primenom flukonazola (videti odeljak 4.4).

Najčešće ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, bol u stomaku, dijareja, mučnina, povraćanje, povećanje vrednosti alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze i alkalne fosfataze u krvi, kao i osip.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije flukonazolom 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	Nepoznate
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		Vrtoglavica		
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	Konstipacija, dispepsija, nadutost trbuha, suva usta		
Hepatobilijarni poremećaji	Povećana vrednost alanin aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povećana vrednost aspartat	Holestaza (videti odeljak 4.4). Žutica (videti odeljak 4.4). Povećana vrednost	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4). Hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4). Hepatitis (videti odeljak 4.4). Hepatocelularno	

	aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	bilirubina (videti odeljak 4.4)	oštećenje (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (videti odeljak 4.4)	Promena na koži 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 sindrom</i> (videti odeljak 4.4). Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4). Eksfolijativni dermatitis. Angioedem. Edem lica. Alopecija.	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mijalgija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, malaksalost, astenija, povišena telesna temperatura		

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

Pedijatrijska populacija:

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih u 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi predoziranja flukonazolom i istovremeno su zabeležene halucinacije i paranoidno ponašanje.

U slučaju predoziranja, simptomatska terapija (uz suportivne mere i ispiranje želuca ako je to neophodno) može da bude odgovarajuća.

Flukonazol se u velikoj meri izlučuje putem urina. Forsirana obimna diureza bi verovatno povećala brzinu eliminacije. Tročasovna sesija hemodijalize smanjuje koncentracije u plazmi za približno 50%.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu; triazoli i derivati tetrazola

ATC šifra: J02AC01

Mehanizam delovanja

Flukonazol je triazolni antimikotik. Njegov osnovni mehanizam delovanja je inhibicija gljivične citohromom P-450 posredovane 14-alfa-lanosterol demetilacije, što je ključni korak u biosintezi ergosterola kod gljivica. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola dovodi do gubitka ergosterola u ćelijskoj membrani gljivice, što je verovatno odgovorno za antifungalno dejstvo flukonazola. Pokazano je da je flukonazol selektivniji za gljivične enzime citohroma P-450 nego za različite sisteme citohroma P-450 kod sisara.

Primena flukonazola u dozi od 50 mg dnevno tokom do 28 dana nije uticala na koncentracije testosterona u plazmi kod muškaraca niti na koncentracije steroidnih hormona kod žena u reproduktivnom periodu. Doze od 200–400 mg dnevno nemaju klinički značajan uticaj na endogene steroide niti na ACTH-stimulisan odgovor kod zdravih muškaraca. Studije interakcije sa antipirinom pokazuju da pojedinačne ili ponovljene doze flukonazola od 50 mg ne utiču na njegov metabolizam.

Osetljivost *in vitro*

In vitro, flukonazol pokazuje antifungalnu aktivnost protiv čestih vrsta Candida (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ima smanjenu osetljivost, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentne. MIC vrednosti i epidemiološka granična vrednost (engl. *epidemiological cut-off value*, ECOFF) flukonazola za *C. guilliermondii* su veće nego za *C. albicans*.

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

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

U studijama sprovedenim na životinjama postoji korelacija između MIC vrednosti i efikasnosti protiv Candida infekcija. U kliničkim studijama postoji skoro linearna veza između vrednosti AUC i doze flukonazola. Takođe postoji direktna, ali ne savršena veza između AUC ili doze i kliničkog uspeha u lečenju oralne kandidijaze, a u manjoj meri i kandidemije. Izlečenje je manje verovatno kod sojeva sa većim MIC vrednostima.

Mehanizmi rezistencije

Candida vrste razvijaju različite mehanizme rezistencije na antigljivične lekove iz grupe azola. Poznato je da sojevi gljivica koji su razvili jedan ili više ovih mehanizama rezistencije imaju velike vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentrations*, MIC) za flukonazol, što negativno utiče na *in vivo* i kliničku efikasnost.

Kod *Candida* vrsta koje su obično osetljive, najčešći mehanizam razvoja rezistencije podrazumeva ciljne enzime azola, koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistencija može biti uzokovana mutacijom, povećanom proizvodnjom enzima, mehanizmima efluksa leka ili stvaranjem kompenzatornih puteva.

Postoje izveštaji o pojavi superinfekcije sa *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osetljivost (*C. glabrata*) ili su rezistentne na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Takve infekcije mogu zahtevati drugu antigljivičnu terapijsku opciju. Mehanizmi rezistencije nisu potpuno razjašnjeni kod nekih prirodno rezistentnih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) *Candida* vrsta.

EUCAST granične vrednosti

Na osnovu analize farmakokinetičko/farmakodinamskih (PK/PD) podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti – Podkomitet za ispitivanje antigljivične osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – *Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*, EUCAST-AFST) je odredio granične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (EUCAST *Fluconazole rationale document* (2020) – verzija 3; Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti, antigljivičnih aagenasa, tabele sa graničnim vrednostima za tumačenje vrednosti MIC, Verzija 10.0, od 2020-02-04). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od vrednosti MIC distribucije za specifične vrste, i granične vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje su najčešći uzročnici infekcija kod ljudi. Ove granične vrednosti su date u sledećoj tabeli:

Antimikotik	Granične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>) u mg/l						Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom ^A S≤/R>
	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0.001 */16	--	2/4	2/4	2/4

S = osetljiv, R = rezistentan

A = nespecifične granične vrednosti su određene 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.

-- = testiranje osetljivosti se ne preporučuje, jer je vrsta loš cilj za terapiju ovim lekom.

* = Cela populacija *C. glabrata* spada u kategoriju „I“. MIC vrednosti za *C. glabrata* treba tumačiti kao rezistentne kada su veće od 16 mg/l.

Kategorija „osetljiv“ (≤0,001 mg/l) uvedena je samo da bi se izbegla pogrešna klasifikacija „I“ sojeva kao „S“.

I – osetljiv uz povećanu izloženost: mikroorganizam se svrstava u ovu kategoriju kada postoji velika verovatnoća terapijskog uspeha ukoliko se poveća izloženost leku prilagođavanjem doze ili postizanjem veće koncentracije leka na mestu infekcije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva flukonazola su slična nakon intravenske i oralne primene.

Resorpcija

Nakon oralne primene, flukonazol se dobro resorbuje, a koncentracije u plazmi (i sistemska bioraspoloživost) prelaze 90% vrednosti postignutih nakon intravenske primene. Unos hrane ne utiče na resorpciju. Maksimalne koncentracije u plazmi na tašte postižu se između 0,5 i 1,5 sati nakon primene doze. Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi.

Oko 90% ravnotežnih koncentracija postiže se 4–5. dana pri primeni jednom dnevno. Primena udarne doze

(prvog dana dvostruka dnevna doza) omogućava postizanje približno 90% ravnotežnih koncentracija već drugog dana.

Distribucija

Prividni volumen distribucije približan je ukupnoj telesnoj vodi. Vezivanje za proteine plazme je nisko (11–12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane telesne tečnosti. Koncentracije u pljuvački i sputumu slične su onima u plazmi. Kod bolesnika sa gljivičnim meningitisom, koncentracije u likvoru iznose oko 80% postignutih koncentracija u plazmi.

Velike koncentracije flukonazola u koži (veće nego u serumu) postižu se u stratum corneum, epidermu/dermisu i znoju. Flukonazol se akumulira u rožnatom sloju. Pri dozama od 50 mg jednom dnevno, koncentracija flukonazola posle 12 dana iznosila je 73 mikrograma/g, a 7 dana nakon prekida terapije koncentracija je i dalje bila 5,8 mikrograma/g.

Pri doziranju od 150 mg jednom nedeljno koncentracija flukonazola u *stratum corneum*-u sedmog dana iznosila je 23,4 mikrograma/g sedmog dana, a 7 dana nakon druge doze bila je i dalje 7,1 mikrograma/g.

Koncentracija u noktima nakon 4 meseca terapije (u dozi od 150 mg nedeljno) iznosila je 4,05 mikrograma/g u zdravim i 1,8 mikrograma/g u obolelim noktima; koncentracija flukonazola je bila merljiva u uzorcima noktiju i 6 meseci nakon završetka terapije.

Biotransformacija

Flukonazol se metaboliše samo u maloj meri. Oko 11% radioaktivne doze izlučuje se u izmenjenom obliku urinom.

Flukonazol je umeren inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5) Flukonazol je takođe snažan inhibitor izoenzima CYP2C19.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi približno 30 sati. Glavni put eliminacije je bubrežni, pri čemu se oko 80% primenjene doze izlučuje u nepromenjenom obliku urinom. Klirens flukonazola proporcionalan je klirensu kreatinina. Nema dokaza o cirkulišućim metabolitima.

Dugo poluvreme eliminacije omogućava terapiju vaginalne kandidijaze jednokratnom dozom, kao i režime jednom dnevno ili jednom nedeljno za druge indikacije.

Farmakokinetika kod bubrežne insuficijencije

Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 20 ml/min), poluvreme eliminacije se produžava sa 30 na 98 sati, pa je potrebno smanjenje doze. Flukonazol se uklanja hemodijalizom (oko 50% za 3 sata), a u manjoj meri peritonealnom dijalizom. Nakon tročasovne hemodijalize, oko 50% flukonazola se eliminiše iz krvi.

Farmakokinetika tokom dojenja

U ispitivanju farmakokinetike kod 10 dojilja koje su privremeno ili trajno prestale da doje svoju odojčad, procenjivala se koncentracija flukonazola u plazmi i majčinom mleku tokom 48 sati nakon jedne doze flukonazola od 150 mg. Flukonazol je otkriven u majčinom mleku u prosečnoj koncentraciji od otprilike 98% u odnosu na koncentracije u majčinoj plazmi. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u majčinom mleku 5,2 sata nakon uzimanja doze bila je 2,61 mg/l. Dnevna doza flukonazola iz majčinog mleka, procenjena na osnovu srednjih vrednosti koncentracija u mleku, iznosi za odojče 0,39 mg/kg/dan (uz pretpostavku da je prosečna konzumacija mleka 150 ml/kg/dan), što je otprilike 40% preporučene doze za novorođenčad (uzrasta < 2 nedelje) ili 13% preporučene doze za odojče za kandidijazu sluzokože.

Farmakokinetika kod dece

Farmakokinetički podaci procenjivani su za 113 pedijatrijskih pacijenata u 5 kliničkih ispitivanja: 2 ispitivanja sa pojedinačnom dozom, 2 ispitivanja sa višestrukom dozom i jedno 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 doze od 2-8 mg/kg flukonazola kod dece uzrasta od 9 meseci do 15 godina, izmeren je AUC od oko 38 mikrogram·h/ml po doznoj jedinici od 1 mg/kg. Prosečno poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme je variralo između 15 i 18 sati, a volumen distribucije bio je približno oko 880 ml/kg nakon višestrukih doza. Duže poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme od oko 24 sata zabeleženo je nakon pojedinačne doze. Ovo se može uporediti sa poluvremenom eliminacije flukonazola iz plazme nakon pojedinačne intravenske primene doze od 3 mg/kg 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. Prosečni uzrast u vreme primene prve doze iznosio je 24 sata (raspon od 9 do 36 sati) a prosečna telesna masa na rođenju iznosila je 0,9 kg (raspon od 0,75 do 1,10 kg) za 12 prevremeno rođenih beba sa prosečnim trajanjem gestacije od oko 28 nedelja. Sedam pacijenata je završilo protokol; maksimalno pet intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg primenjeno je na svaka 72 sata. Prosečno poluvreme eliminacije iznosilo je 74 sata (raspon od 44 do 185) prvog dana koje se smanjivalo tokom vremena do prosečne vrednosti od 53 sata (raspon od 30 do 131) sedmog dana i 47 sati (raspon od 27 do 68) trinaestog dana. Površina ispod krive (mikrogram·h/ml) iznosila je 271 (raspon od 173 do 385) prvog dana i povećavala se do prosečne vrednosti od 490 (raspon od 292 do 734) sedmog dana, a zatim smanjivala do prosečne vrednosti od 360 (raspon od 167 do 566) trinaestog dana. Volumen distribucije (ml/kg) iznosio je 1183 (raspon od 1070 do 1470) prvog dana i rastao tokom vremena do prosečne vrednosti od 1184 (raspon od 510 do 2130) sedmog dana i 1328 (raspon od 1040 do 1680) trinaestog dana.

Farmakokinetika kod starijih osoba

Farmakokinetičko ispitivanje sprovedeno je kod 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 sata nakon primene doze. Srednja vrednost AUC iznosila je $76,4 \pm 20,3$ mikrograma·h/ml, a srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije iznosila je 46,2 sata. Ove vrednosti farmakokinetičkih parametara veće su od analognih vrednosti zabeleženih kod zdravih mladih dobrovoljaca muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala vrednosti AUC 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 su generalno bili manji odnosu na rezultate kod mlađih dobrovoljaca. Dakle, izgleda da je promena dispozicije flukonazola kod starijih osoba povezana sa smanjenom funkcijom bubrega koja je karakteristična za ovu grupu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u nekliničkim studijama uočeni su samo pri izloženostima koje značajno premašuju one kod ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primenu.

Karcinogenost

Flukonazol nije pokazao karcinogeni potencijal kod miševa i pacova koji su oralno primali tokom 24 meseca doze od 2,5, 5 ili 10 mg/kg/dan (približno 2–7 puta veće od preporučene doze za ljude). Kod mužjaka pacova koji su primali 5 i 10 mg/kg/dan zabeležena je povećana učestalost hepatocelularnih adenoma.

Mutagenost

Flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, nije pokazao mutageni potencijal u testovima na 4 soja *Salmonella typhimurium* niti u sistemu mišjeg limfoma L5178Y. Citogenetska ispitivanja *in vivo* (ćelije koštane srži miševa nakon oralne primene flukonazola) i *in vitro* (humani limfociti izloženi flukonazolu u koncentraciji od 1000 mikrograma/ml) nisu pokazala dokaze o hromozomskim mutacijama.

Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova pri oralnim dnevnim dozama od 5, 10 ili 20 mg/kg, niti pri parenteralnim dozama od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Pri dozama od 5 i 10 mg/kg nisu uočeni efekti na fetus. Pri dozama od 25 i 50 mg/kg i većim zabeleženo je povećanje fetalnih anatomskih varijacija (dodatna rebra, dilatacija bubrežne karlice) i kašnjenje okoštavanja.

Pri dozama od 80 do 320 mg/kg povećana je embrioletnost kod pacova, a fetalne anomalije uključivale su talasasta rebra, rascep nepca i poremećenu kraniofacijalnu osifikaciju.

Početak porođaja bio je blago odložen pri oralnoj dozi od 20 mg/kg, dok su distocija i produžen porođaj uočeni kod pojedinih ženki pri dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg primenjenim intravenski. Poremećaji porođaja su bili praćeni blagim povećanjem broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenjem neonatalnog preživljavanja pri tim dozama.

Ovi efekti na porođaj su u skladu sa smanjenjem estrogena specifičnim za vrste izazvanim velikim dozama flukonazola. Takve hormonske promene nisu uočene kod žena lečenih flukonazolom (videti odeljak 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine, pod uslovom da se lek čuva neotvoren, u svom originalnom pakovanju.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja: upotrebiti odmah

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja posle prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je kesa od polipropilena sa 100 ml rastvora za infuziju. Kese od polipropilena sastoje se od filma, cevi i zatvarača za kesu. Višeslojni film je na bazi poliolefina/stiren blok kopolimera koji se koextrudira kao cevasti film i direktno namotava ili seče kao dvostruko namotani film po širini. Višeslojna cev je na bazi poliolefina/stiren blok kopolimera koja je koeskudirana u dimenzijama po želji. Zatvarač kese se sastoji od polikarbonatne cevi, gumenog čepa sa bazom od hlorbutil elastomera i aluminijumskog poklopca.

Svaka kesa je upakovana u aluminijumsku foliju (intermedijerno pakovanje).

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 10 polipropilenskih kesa od 100 ml upakovanih u aluminijumsku foliju i Uputstvo za lek..

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

Flukonazol rastvor za infuziju je kompatibilan sa sledećim rastvorima za primenu:

- a) Dekstroza 5% i 20%
- b) Ringerov rastvor
- c) Hartmanov rastvor
- d) Rastvor kalijum-hlorida u dekstrozi
- e) Natrijum-bikarbonat 4,2% i 5%
- f) Aminoazin 3,5%

- g) Natrijum-hlorid 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (6,36% rastvor za intraperitonealnu dijalizu)

Flukonazol se može primeniti putem infuzionog sistema sa jednim od gore navedenih rastvora. Iako nisu zabeležene specifične inkompatibilnosti, ne preporučuje se mešanje sa bilo kojim drugim lekovima pre infuzije.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

Razblaživanje treba obaviti pod aseptičnim uslovima. Pre upotrebe rastvor treba vizuelno pregledati da li u njemu postoje bilo kakve čestice ili je došlo do promene boje. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOCOMPASS DOO BEOGRAD
Porodice Trajković 2G
Beograd – Voždovac

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

000461570 2023

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

Datum prve dozvole: 06.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.