

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flucovein, 2 mg/ml, rastvor za infuziju
INN: flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sa 100 ml rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.
Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum
Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 9 mg natrijum-hlorida, što je ekvivalentno 0,154 mmol (3,54 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.
Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih onečišćenja.
pH: 4,5-6,5; Osmolarnost: 240-330 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Flucovein je indikovano za lečenje gljivičnih infekcija opisanih u nastavku (videti odeljak 5.1).

Lek Flucovein je kod odraslih indikovano za terapiju:

- 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 zbog korišćenja zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Lek Flucovein je kod odraslih indikovano u profilaksi:

- 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;
- 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)).

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

Lek Flucovein se koristi za terapiju mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i u profilaksi infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Lek Flucovein se može koristiti kao terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece pod visokim rizikom od povratka infekcije (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, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa njima.

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

Indikacije		Doziranje	Trajanje terapije
Kriptokokoza	Terapija kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 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 definisana dužina trajanja terapije sa 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		Udarna 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	Udarna 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 doze: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji) Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog 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 već postojećeg stanja kompromitovanog imunskog sistema i infekcije.
Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om 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 infekcija kandidom		200 mg do 400 mg jednom dnevno	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 "Oštećenje funkcije bubrega").

Oštećenje funkcije bubrega

Flukonazol se pretežno izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Nije potrebno prilagođavanje u terapiji pojedinačnom dozom leka. 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:

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, 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 prekoračiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

Kao i kod sličnih infekcija kod odraslih, trajanje terapije se zasniva na kliničkom i mikološkom odgovoru. Lek Flucovein 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 terminske novorođenčadi, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega videti niže navedene informacije).

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

Indikacija	Doziranje	Preporuke
Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredne doze: 3 mg/kg jednom 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 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 infekcije <i>Candida</i> -om kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg jednom 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 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, 6 i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporediva sistemska izloženost.

Terminska novorođenčad (0 do 27 dana)

Izlučivanje flukonazola kod novorođenčadi je sporo. Postoji malo farmakokinetičkih podataka u prilog ovom doziranju kod terminske novorođenčadi (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 sati.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati.
--	--	--

Način primene

Lek Flucovein se može primenjivati putem intravenske infuzije. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene, ili obrnuto, nema potrebe za promenom dnevne doze.

Lekar treba da propiše farmaceutski oblik i jačinu koja najviše odgovara pacijentu, u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i doze.

Intravensku infuziju treba primenjivati brzinom koja ne prelazi 10 ml/min. Lek Flucovein je rastvoren u natrijum-hloridu 0,9% (9 mg/ml) rastvor za infuziju, tako da svakih 200 mg (boca od 100 ml) sadrži po 15 mmol Na⁺ i 15 mmol Cl⁻. Kako je lek Flucovein rastvoren u natrijum-hloridu, kod pacijenata kod kojih se zahteva redukovan unos natrijuma ili tečnosti, treba voditi računa o brzini primene infuzije.

Za uputstvo o rablaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Istovremena primena terfenadina kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju flukonazol u ponavljanim dozama od 400 mg dnevno ili višim, što je 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, 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 odnosu na grizeofulvin i ukupni rezultat pokazao je uspešnost manju od 20%. Zato, flukonazol ne treba koristiti u terapiji *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoze drugih delova tela (npr. pulmonalna i kutana kriptokokoza), što sprečava davanje preporuka za doziranje.

Duboke endemske mikoze

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti flukonazola u terapiji ostalih oblika endemskih mikoza kao što su parakokcidioidomikoze, limfokutane sporotrihoze i histoplazmoza, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

Renalni sistem

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

Insuficijencija nadbubrežne žlezde

Poznato je da ketokonazol uzrokuje insuficijenciju nadbubrežne žlezde, pa bi se to moglo očekivati i za flukonazol, iako je retko zapaženo. Za insuficijenciju nadbubrežne žlezde povezanu sa istovremenom primenom prednizona, videti odeljak 4.5 (u podnaslovu „*Uticaj flukonazola na druge lekove*“).

Hepatobilijarni sistem

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

Flukonazol 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 pacijenta. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilnog karaktera po prekidu terapije.

Pacijenti kod kojih dođe do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom, treba pažljivo pratiti da bi se prepoznao razvoj ozbiljnijeg oštećenja funkcije jetre.

Pacijente treba informisati koji simptomi ukazuju na ozbiljan uticaj leka na funkciju jetre (važni su astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah prekinuti, a pacijent treba da se javi lekaru.

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produženje QT intervala inhibicijom ispravljajućih kalijumskih kanala (I_{Kr}). Produženje QT intervala izazvano drugim lekovima (poput amjodarona) može biti pojačano inhibicijom P450(CYP)3A4 izoenzima. 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 faktorima rizika, kao što su strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena. Pacijenti sa hipokalijemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno-ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

Lek Flucovein 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. Zato se ne preporučuje 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. 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 više skloni razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenata sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako pacijenti sa invazivnom/sistemskom 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 umeren inhibitor enzima CYP2C9 i CYP3A4. Flukonazol je takođe snažan inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene flukonazolom, koji su istovremeno lečeni lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP 3A4 (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).

Kandidijaza

Studije su pokazale povećanu prevalencu gljivičnih infekcija *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*. To su

uglavnom inherentno rezistentni sojevi (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili sojevi koji pokazuju smanjenu osetljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Takve infekcije, nastale nakon neuspeha postojeće terapije, mogu zahtevati primenu druge antigljivične terapijske opcije. Iz tog razloga se savetuje lekarima koji propisuju terapiju da uzmu u obzir prevalencu rezistencije različitih *Candida* vrsta na flukonazol.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 0,154 mmol (3,54 mg) natrijuma po mililitru rastvora.

Boce za infuziju sa 100 ml rastvora sadrže 354,2 mg natrijuma, što odgovara 17,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle.

Ovo treba uzeti u obzir 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 cisaprda u plazmi i produženja QTc intervala. Istovremena terapija cisapridom i flukonazolom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Terfenadin

Zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija kao posledice produžetka QTc intervala, kod pacijenata koji su primali antimikotike iz grupe azola u kombinaciji sa terfenadinom, sprovedene su studije interakcija. Jedna studija flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazala produžetak QTc intervala. Druga studija sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazala je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili više, značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i višim 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 *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. Povećanje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *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 retko sa pojavom *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak 4.3).

Eritromicin

Istovremena primena flukonazola i eritromicina potencijalno može povećati rizik od kardiotsičnosti (produženi QT interval, *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 potencijalno 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 lekova koja zahteva oprez :

Amjodaron

Istovremena primena flukonazola i amjodarona može intenzivirati produženje QT intervala. Neophodan je oprez prilikom istovremene primene flukonazola i amjodarona, posebno pri primeni flukonazola u visokoj dozi (800 mg).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin

Istovremena primena flukonazola i rifampicina dovela je do smanjenja AUC (engl. *Area Under the Curve*, površina ispod krive) flukonazola za 25% i skratila poluvreme eliminacije flukonazola za 20%. Kod pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

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

Hidrohlorotiazid

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, istovremena primena ponovljenih doza hidrohlorotiazida kod zdravih dobrovoljaca koji primaju flukonazol, dovela je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40%. Ovaj efekat ipak ne bi trebalo da zahteva promenu režima doziranja flukonazola kod pacijenata na istovremenoj terapiji diureticima.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je umeren inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i 3A4. Takođe, flukonazol je snažan 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. Stoga je ove kombinacije potrebno primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, njegov efekat u vidu inhibicije enzima traje 4-5 dana nakon obustave terapije (videti odeljak 4.3).

Abrocitinib

Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) je povećao izloženost aktivnom delu abrocitiniba za 155%. Pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, prilagodite dozu abrocitiniba prema uputstvu za primenu abrocitiniba.

Alfentanil

Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca, AUC₁₀ alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagođavanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin

Flukonazol pojačava dejstvo 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 praćenja, kao i kod ostalih azola koji deluju antifungalno, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), udružene 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 istovremeno sa flukonazolom. Prilagođavanje doze antikoagulansa 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 AUC 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 AUC triazolama 4,4 puta, a poluvreme eliminacije 2,3 puta. Pojačani 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 pratiti na odgovarajući način.

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 kalcijumovih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metabolišu se putem CYP3A4. Flukonazol potencijalno može dovesti 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} i AUC celekoksiba porasle su, redom, 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 povišenja bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz pojačan oprez zbog rizika od povećanja nivoa bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentanil

Zabeležen je jedan fatalan 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 mogućeg rizika od depresije disanja. Prilagođavanje doze fentanila može biti potrebno.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Rizik od miopatije i rabdomiolize raste kada se flukonazol primenjuje istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin (smanjeno metabolisanje statina u jetri). Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti nivo kreatin kinaze.

Primenu inhibitora reduktaze HMG-CoA treba prekinuti ukoliko je zabeleženo značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze ili ukoliko je miopatija/rabdomioliza dijagnostikovana ili se sumnja na nju. Može biti neophodno smanjenje doze inhibitora HMG-CoA reduktaze u skladu sa uputstvom za primenu statina.

Ibrutinib

Flukonazol i drugi umereni inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi i mogu da povećaju rizik od toksičnosti. Ako se kombinovana primena ne može izbeći, smanjite dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno (dve kapsule) tokom primene inhibitora i obezbedite pojačan klinički nadzor pacijenta.

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

Istovremena primena sa ivakaftorom, pojačivačem transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Neophodno je smanjenje doze ivakaftora (primenjenog samostalno ili u kombinaciji), u skladu sa uputstvom za upotrebu ivakaftora.

Olaparib

Umereni inhibitori izoenzima CYP3A4, poput flukonazola, dovode do povećanja koncentracije olapariba u plazmi, pa se istovremena primena ne preporučuje. Ukoliko se istovremena primena 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 AUC ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje AUC 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. Povišene 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

Flukonazol i drugi umereni inhibitori CYP3A4 mogu da povećaju koncentraciju lurazidona u plazmi. Ako se istovremena primena ne može izbeći, smanjite dozu lurazidona prema uputstvu za primenu lurazidona.

Metadon

Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Može biti potrebno prilagođavanje doze metadona.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

$C_{\max}$ i AUC flurbiprofena povećali su se za 23% odnosno 81%, kada je flurbiprofen primenjen istovremeno sa flukonazolom, u poređenju sa samostalno primenjenim flurbiprofenom. Slično tome, vrednosti $C_{\max}$ i AUC farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećane su za 15% odnosno 82% kada je flukonazol primenjen sa ibuprofen racematom (400 mg) u poređenju sa samostalno primenjenim ibuprofen 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 AUC_{24} fenitoina za 75% i $C_{\min}$ za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla njegova toksičnost.

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 dugoročnoj terapiji flukonazolom i prednizonom, prilikom prekida terapije flukonazolom, zbog moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

Rifabutin

Flukonazol povećava koncentraciju rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja AUC 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 AUC i $C_{\max}$ sakvinavira za oko 50% i 55% redom, 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 interakcija, primena 200 mg flukonazola tokom 14 dana dovela 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 razviju znaci toksičnosti, terapiju treba prilagoditi na odgovarajući način.

Tofacitinib

Izloženost tofacitinibu je povećana kada se tofacitinib primenjuje istovremeno sa lekovima koji su i umereni inhibitori izoenzima 3A4 i snažni inhibitori izoenzima CYP2C19 (kao što je flukonazol). Stoga se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg jednom dnevno kada se kombinuje sa ovim lekovima.

Tolvaptan

Izloženost tolvaptanu se značajno povećava (200% AUC; 80% C_{max}) kada se tolvaptan, supstrat CYP3A4, primenjuje istovremeno sa flukonazolom, umerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih reakcija, naročito značajno povećane diureze, dehidracije i akutne bubrežne insuficijencije. U slučaju istovremene primene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema uputstvu za primenu tolvaptana i potrebno je često praćenje pacijenta u pogledu 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 sa *all-trans*-retinoinskom kiselinom (kiseli oblik vitamina A) i flukonazolom, došlo je do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa CNS, u obliku pseudotumora *cerebri*, koji je nestao nakon prekida terapije flukonazolom. Ova kombinacija se može koristiti, ali treba imati u vidu pojavu neželjenih dejstava povezanih sa CNS.

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 AUC_τ vorikonazola za prosečno 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%) odnosno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat nisu utvrđene. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin

Flukonazol povećava C_{max} i AUC 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 pojedinačne 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 paralelnom 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, AUC etinil-estradiola bila povećana za 40%, a levonorgestrela za 24%. Prema tome, nije verovatno da će upotreba flukonazola u ovakvim višestrukim dozama imati dejstva na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Pre započinjanja lečenja, pacijenta treba obavestiti o mogućem riziku po fetus.

Nakon primene jedne doze, preporučuje se da prođe period od nedelju dana (što je jednako 5-6 poluvremena eliminacije) pre ostajanja u drugom stanju (videti odeljak 5.2).

Kod dužih ciklusa lečenja može se, prema potrebi, razmotriti upotreba kontracepcije kod žena u reproduktivnom periodu, tokom čitavog perioda lečenja i nedelju dana nakon primene poslednje doze.

Trudnoća

Opservacione studije ukazuju na mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja kod žena koje su lečene flukonazolom u prvom i/ili drugom trimestru trudnoće u odnosu na žene koje nisu lečene flukonazolom ili su lečene topikalnim azolom tokom istog perioda.

Podaci dobijeni kod nekoliko hiljada trudnica koje su lečene kumulativnim dozama od ≤ 150 mg flukonazola primenjenog u prvom trimestru, nisu pokazali da postoji povećan ukupni rizik od razvoja malformacija kod fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohort studiji, izloženost oralno primenjenom flukonazolu tokom prvog trimestra bila je povezana sa malo povećanim rizikom od malformacija mišićno-koštanog sistema, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju kod 1000 žena lečenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg flukonazola, u poređenju sa ženama lečenim topikalnim azolima i približno 4 dodatna slučaja kod 1000 žena lečenih kumulativnim dozama flukonazola većim od 450 mg. Podešena vrednost relativnog rizika iznosila je 1,29 (95% interval pouzdanosti od 1,05 do 1,58) za 150 mg oralnog flukonazola i 1,98 (95% interval pouzdanosti od 1,23 do 3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

Dostupne epidemiološke studije o srčanim malformacijama pri primeni flukonazola u trudnoći pružaju nedosledne rezultate. Međutim, meta-analiza 5 opservacionih studija koje obuhvataju nekoliko hiljada trudnica izloženih flukonazolu u prvom trimestru pokazala je 1,8 do 2 puta veći rizik od srčanih malformacija u odnosu na rizik kod trudnica koje nisu koristile flukonazol i/ili su koristile topikalne azole.

U izveštajima o slučajevima opisan je obrazac urođenih mana kod novorođenčadi čije su majke primale visoke doze (400 do 800 mg/dan) flukonazola u trudnoći tokom 3 meseca ili duže, za lečenje kokcidioidomikoza. Urođene mane primećene kod ove novorođenčadi obuhvataju brachicefaliju, displaziju ušiju, uvećane prednje fontanele, patološku zakrivljenost femura i radio-humeralnu sinostozu. Uzročni odnos između primene flukonazola i ovih urođenih mana nije jasno utvrđen.

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

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

Dojenje

Flukonazol prelazi u mleko dojilja i dostiže koncentracije slične onima u plazmi (videti odeljak 5.2). Dojenje se može nastaviti nakon primene pojedinačne doze od 150 mg flukonazola. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili nakon primene visoke doze flukonazola. Korist dojenja za razvoj i zdravlje treba razmotriti zajedno sa kliničkom potrebom majke za flukonazolom i svim mogućim neželjenim dejstvima koja se mogu ispoljiti kod odojčeta usled primene flukonazola ili usled kliničkog stanja majke.

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 o uticaju flukonazola na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) dok primaju lek Flucovein 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

Prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) povezane sa primenom flukonazola (videti odeljak 4.4).

Najčešće (>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 često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
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		Nesanica, pospanost		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj čula 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	Konstipacija, dispepsija, nadutost, suva usta		
Hepatobilijarni poremećaji	Povišena koncentracija alanin aminotranferaze (videti odeljak 4.4), povišena koncentracija aspartat aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povišena koncentracija alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povišena koncentracija 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</i> sindrom (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
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 (engl. *fixed drug eruption*)

Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji su uporedivi sa 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. Istovremeno su prijavljene halucinacije i paranoidno ponašanje.

U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju (uz suportivne mere i ispiranje želuca ako je neophodno).

Flukonazol se uglavnom izlučuje putem urina; forsirana diureza bi verovatno ubrzala eliminaciju. Tročasovna hemodijaliza smanjuje koncentraciju u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu, derivati triazola
ATC šifra: J02AC01

Mehanizam dejstva

Flukonazol je antimikotik iz grupe triazola. Njegov primarni mehanizam dejstva zasniva se na inhibiciji demetilacije 14-alfa-lanosterola posredovane citohromom P-450, neophodnom koraku u fungალnoj biosintezi 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 koncentracije 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 smanjenu osetljivost na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentne na flukonazol. Minimalna inhibitorna koncentracija, MIC (engl. *minimal inhibitory concentration*) i epidemiološka granična vrednost (engl. *epidemiological cut-off value*, ECOFF) flukonazola za *C. guilliermondii* su više nego za *C. albicans*.

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

FK/FD (farmakokinetički/farmakodinamski) odnos

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

Mehanizmi rezistencije

Candida spp. su razvile više mehanizama rezistencije na antigljivične lekove iz grupe azola. Poznato je da sojevi gljivica koji su razvili jedan ili više ovih mehanizama rezistencije imaju visoke MIC vrednosti 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 izbacivanja leka (engl. *drug efflux*) ili stvaranjem kompenzatornih puteva.

Postoje izveštaji o slučajevima superinfekcije sa *Candida* vrstama izuzimajući *C. albicans*, koje imaju inherentno smanjenu osetljivost (*C. glabrata*) ili su rezistentne na flukonazol (npr. *C. Krusei*, *C. auris*). Takve infekcije mogu zahtevati primenu druge antigljivične terapije. Mehanizmi rezistencije nisu potpuno razjašnjeni kod nekih prirodno rezistentnih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) *Candida* vrsta.

Granične vrednosti (prema EUCAST)

Na osnovu analiza farmakokinetičko/farmakodinamskih (FK/FD) 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 (2020) – version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, valid from 2020-02-04). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu FK/FD podataka i ne zavise od 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 tabeli koja sledi:

Antimikotik	Granične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>) u mg/L						Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida 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 (engl. *susceptible*), R = rezistentan

A = Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom određene su uglavnom na osnovu FK/FD 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.

* = Čitava vrsta *C. glabrata* je u I kategoriji. Vrednosti MIC kod vrste *C. glabrata* treba protumačiti kao „rezistentan“ kada su one iznad 16 mg/L. Osetljiva kategorija (≤0,001 mg/L) data je kako bi se izbeglo pogrešno klasifikovanje „I“ sojeva kao „S“ sojeva. I – osetljiv, uz povećanu izloženost: mikoorganizam se kategoriše kao „osetljiv, uz povećanu izloženost“ kada postoji velika verovatnoća uspešnosti terapije ako se izloženost agensu poveća prilagođavanjem doznog režima ili koncentracije na mestu infekcije.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Flukonazol se dobro resorbuje nakon oralne primene, a postignute koncentracije leka u plazmi (i sistemska biološka raspoloživost) iznose preko 90% od koncentracija koje se postižu nakon intravenske primene. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na resorpciju nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi u stanju gladovanja postižu se od 0,5 do 1,5 h 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 približno je jednak ukupnoj količini vode u organizmu. Vezivanje za proteine plazme je slabo (11-12%).

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

Visoke koncentracije flukonazola u koži, veće od serumskih koncentracija, postižu se u *stratum corneum*-u, epidermisu, dermisu i u ekrinom 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 utvrđeni 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 snažan inhibitor izoenzima CYP2C19.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme iznosi oko 30 sati. Glavni put izlučivanja je preko bubrega, pri čemu se približno 80% primenjene doze pojavi u urinu 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 jednom dnevno i jednom nedeljno za ostale indikacije.

Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

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

Farmakokinetika u periodu dojenja

U ispitivanju farmakokinetike kod deset 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 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 oko 40% preporučene doze kod novorođenčadi (uzrasta <2 nedelje) ili 13% preporučene doze kod odojčadi za kandidijazu sluznice.

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 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 tzv. *compassionate use* ispitivanja.

Nakon primene 2-8 mg/kg flukonazola deci uzrasta od 9 meseci do 15 godina, izmeren je AUC 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 sati, a volumen distribucije bio je oko 880 ml/kg nakon višestrukih doza. Duže poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme, od oko 24 sata, zabeleženo je nakon primene pojedinačne doze. Ovo se može uporediti sa poluvremenom eliminacije flukonazola nakon primene pojedinačne doze od 3 mg/kg intravenski kod dece uzrasta od 11 dana do 11 meseci. Volumen distribucije u ovoj uzrasnoj grupi bio je oko 950 ml/kg.

Iskustvo sa flukonazolom kod novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja kod prevremeno rođene dece. Prosečan 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 u satima iznosilo je 74 (raspon od 44-185) prvog dana koje se smanjivalo tokom vremena do

prosečne vrednosti od 53 (raspon od 30-131) sedmog dana i 47 (raspon od 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krive (mikrogram•h/ml) iznosila je 271 (raspon od 173 do 385) prvog dana i rasla je do prosečne vrednosti od 490 (raspon od 292 do 734) sedmog dana, a zatim opadala 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 na 22 ispitanika starosti 65 ili više godina, koji su primali pojedinačnu oralnu dozu od 50 mg flukonazola. Deset pacijenata iz ove grupe istovremeno je primalo diuretike. Vrednost C_{max} iznosila je 1,54 mikrograma/ml i javila se 1,3 sata nakon doze. Prosečan AUC iznosio je $76,4 \pm 20,3$ mikrograma•h/ml, a prosečno terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 46,2 sati. Ove vrednosti farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrednosti zabeleženih kod normalnih mladih dobrovoljaca muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala AUC ili C_{max} . Dodatno, klirens kreatinina (74 ml/min), procenat nepromenjenog leka koji je utvrđen u urinu (0-24 h, 22%) i procenjena vrednost renalnog klirensa flukonazola (0,124 ml/min/kg) kod starijih osoba, bili su generalno niži od istih vrednosti kod mladih dobrovoljaca. Prema tome, izgleda da je promena raspoloživosti flukonazola kod starijih povezana sa smanjenom funkcijom bubrega koja je karakteristična za ovu grupu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Karcinogenost

Nije bilo dokaza o karcinogenom potencijalu flukonazola kod miševa i pacova koji su tretirani oralno tokom 24 meseca dozama od 2,5 ili 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 i 10 mg/kg/dan imali su povećanu incidencu hepatocelularnih adenoma.

Mutagenost

Rezultati testova mutagenosti za flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, bili su negativni kod 4 soja bakterije *Salmonella typhimurium*, kao i u limfnom sistemu L5178Y miša. Citogenetske studije *in vivo* (na ćelijama koštane srži miša nakon oralne primene flukonazola) i *in vitro* (na humanim limfocitima izloženim dozi flukonazola od 1000 mikrograma/ml) nisu pokazale znakove hromozomskih mutacija.

Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije uticao na plodnost pacova muškog ili 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 su kod nekolicine ženki pri dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg intravenski. Smetnje pri porođaju su se manifestovale kao neznatan porast broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenje neonatalnog preživljavanja pri ovom doznom rasponu. Ovakva dejstva na porođaj su u skladu sa osobinom flukonazola da u visokim dozama dovodi do smanjenja koncentracije estrogena, što je specifično za ovu vrstu. Ovakva hormonska promena nije zapažena 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 neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja i/ili razblaživanja leka: upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba iskoristiti odmah nakon pripreme. Ukoliko se ne iskoristi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre korišćenja su odgovornost korisnika i ne bi trebali da budu duži od 24 h na temperaturi od 2-8°C, osim ukoliko je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka i/ili razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna, providna plastična boca od polipropilena, zatvorena bezbojnim, providnim unutrašnjim zatvaračem od polipropilena, gumenim čepom, aluminijumskom kapicom i „flip-off“ poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bezbojna, providna plastična boca od 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)

Sledeći rastvori su kompatibilni sa flukonazol rastvorom za infuziju:

- rastvor glukoze;
- Ringerov rastvor;
- Hartmanov rastvor;
- rastvor kalijum-hlorida u glukozi;
- rastvor natrijum-bikarbonata 4,2% i 5%;
- fiziološki rastvor (0,9% rastvor natrijum-hlorida).

Flukonazol se može primeniti putem sistema za infuziju sa jednim od napred navedenih rastvora. Iako nisu zabeležene specifične inkompatibilnosti, ne preporučuje se mešanje sa bilo kojim drugim lekom pre primene infuzije.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka treba odbaciti.

Razblaživanje treba sprovesti pod aseptičnim uslovima. Pre primene treba vizuelno proveriti eventualno prisustvo vidljivih čestica i promenu boje rastvora. Rastvor treba upotrebiti samo ukoliko je bistar i bez vidljivih onečišćenja.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002953762 2025

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

Datum prve dozvole: 23.12.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun. 2026.