

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluconax 100 mg kapsule
Fluconax 150 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadržava 100 mg odnosno 150 mg flukonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Fluconax 100 mg kapsule: Jedna kapsula sadrži 99,6 mg laktoze hidrata.

Fluconax 150 mg kapsule: Jedna kapsula sadrži 149,4 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Fluconax 100 mg kapsule: tijelo kapsule je bijele, a kapa plave boje; sadržaj kapsula je bijel do skoro bijel prašak.

Fluconax 150 mg kapsule: tijelo i kapa kapsule su svijetlo plave boje; sadržaj kapsula je bijel do skoro bijel prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fluconax je namijenjen za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 5.1).

Fluconax je u odraslih bolesnika indiciran za liječenje:

- kriptokoknog meningitisa (vidjeti dio 4.4)
- kokcidioidomikoze (vidjeti dio 4.4)
- invazivne kandidijaze
- kandidijaze sluznica, uključujući kandidijazu usta i ždrijela, kandidijazu jednjaka, kandiduriju i kroničnu mukokutanu kandidijazu
- kronične oralne atrofične kandidijaze (povezane sa zubnim protezama) ako nisu dovoljni zubna higijena ili lokalno liječenje
- vaginalne kandidijaze, akutne ili rekurentne kad lokalna terapija nije primjerena
- kandidnog balanitisa kad lokalna terapija nije primjerena
- dermatomikoze, uključujući infekcije *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* te kožne infekcije kandidom kad je indicirano sustavno liječenje
- infekcije *tinea unguinum* (onihomikoze) kad drugi lijekovi nisu primjereni

Fluconax je u odraslih bolesnika indiciran za profilaktičku primjenu:

- za sprječavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u bolesnika s visokim rizikom od recidiva
- za sprječavanje ponovne pojave kandidijaze usta, ždrijela ili jednjaka u bolesnika zaraženih virusom HIV-a s visokim rizikom od recidiva
- za smanjenje incidencije rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje)
- za sprječavanje infekcija kandidom u bolesnika s dugotrajnom neutropenijom (poput bolesnika s hematološkim malignim bolestima na kemoterapiji ili primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica (vidjeti dio 5.1)).

Fluconax je indiciran u liječenju terminske novorođenčadi, dojenčadi, male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina:

Fluconax se koristi za liječenje kandidijaze sluznica (kandidijaze usta i ždrijela, kandidijaze jednjaka), invazivne kandidijaze i kriptokoknog meningitisa te za sprječavanje infekcija kandidom u imunokompromitiranih bolesnika. Fluconax se može koristiti kao terapija održavanja za sprječavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u djece s visokim rizikom od recidiva (vidjeti dio 4.4).

Liječenje može započeti prije nego što su poznati rezultati kultura i drugih laboratorijskih testova; međutim, nakon dobivanja tih rezultata treba na odgovarajući način prilagoditi terapiju.

Treba uzeti u obzir službene preporuke u vezi primjerene uporabe antifungalnih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba odrediti na temelju prirode i težine gljivične infekcije. Liječenje infekcija koje zahtijevaju višekratno doziranje treba nastaviti sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Nedovoljno dugo liječenje može dovesti do ponovne pojave aktivne infekcije.

Odrasli

<u>Indikacije</u>		<u>Doziranje</u>	<u>Trajanje liječenja</u>
Kriptokokoza	Liječenje kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg 1. dana Sljedeće doze: 200 mg do 400 mg dnevno	Obično najmanje 6 do 8 tjedana. U po život opasnim infekcijama dnevnu se dozu može povećati na 800 mg.
	Terapija održavanja radi sprječavanja ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u bolesnika s visokim rizikom od recidiva	200 mg dnevno	Neograničeno vrijeme dnevnom dozom od 200 mg.
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg dnevno	11 mjeseci do 24 mjeseca ili dulje, ovisno o bolesniku. Za neke infekcije, a osobito ako su zahvaćene moždane ovojnice, može se razmotriti doza od 800 mg dnevno.
Invazivna kandidijaza		Udarna doza: 800 mg 1. dana Sljedeće doze: 400 mg dnevno	Općenito je preporučeno trajanje liječenja kandidemije još 2 tjedna nakon prvih negativnih rezultata kulture krvi i nestanka znakova i

			simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.
Liječenje kandidijaze sluznica	Kandidijaza usta i ždrijela	Udarana doza: 200 mg do 400 mg 1. dana Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg dnevno	7 do 21 dan (dok kandidijaza usta i ždrijela ne uđe u remisiju). Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	Kandidijaza jednjaka	Udarana doza: 200 mg do 400 mg 1. dana Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg dnevno	14 do 30 dana (dok kandidijaza jednjaka ne uđe u remisiju). Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	Kandidurija	200 mg do 400 mg dnevno	7 do 21 dan Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	Kronična mukokutana kandidijaza	50 mg* do 100 mg dnevno	do 28 dana Liječenje može trajati dulje ovisno o težini infekcije te postojećem oštećenju i infekciji imunološkog sustava.
Prevenija ponovne pojave kandidijaze sluznica u bolesnika zaraženih virusom HIV s visokim rizikom od recidiva	Kandidijaza usta i ždrijela	100 mg do 200 mg dnevno, ili 200 mg 3 puta tjedno	Neograničeno vrijeme za bolesnike s kroničnom supresijom imunološkog sustava.
	Kandidijaza jednjaka	100 mg do 200 mg dnevno, ili 200 mg 3 puta tjedno	Neograničeno vrijeme za bolesnike s kroničnom supresijom imunološkog sustava.
Genitalna kandidijaza	Akutna vaginalna kandidijaza Kandidni balanitis	150 mg	Jednokratna doza
	Liječenje i profilaksa rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje)	150 mg svaki treći dan do ukupno 3 doze (1., 4. i 7. dana), a nakon toga doza održavanja od 150 mg jedanput tjedno	Doza održavanja 6 mjeseci.
Dermatomikoza	<i>tinea pedis</i> <i>tinea corporis</i> <i>tinea cruris</i> infekcije kandidom	150 mg jedanput tjedno ili 50 mg* jedanput dnevno	2 do 4 tjedna; <i>tinea pedis</i> može zahtijevati liječenje i do 6 tjedana
	<i>tinea versicolor</i>	300 mg do 400	1 do 3 tjedna

		mg jedanput tjedno	
	<i>tinea unguium</i> (onihomikoza)	150 mg jedanput tjedno	Liječenje treba nastaviti dok se ne nadomjesti inficirani nokat (dok ne izraste zdravi nokat). Noktima na prstima ruke obično je potrebno 3 do 6 mjeseci da ponovno izrastu, a noktima na nožnim prstima 6 do 12 mjeseci. Međutim, brzina rasta može biti vrlo različita u pojedinim bolesnika kao i u različitoj dobi. Nakon uspješnog liječenja dugotrajnih kroničnih infekcija nokti ponekad ostanu izobličeni.
Profilaksa infekcija kandidom u bolesnika s dugotrajnom neutropenijom		200 mg do 400 mg	Liječenje treba započeti nekoliko dana prije predviđenog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, kad broj neutrofila naraste iznad 1000 stanica po mm ³ .

* Fluconax kapsule nisu dostupne u jačini od 50 mg. Ukoliko je za preporučeno doziranje potrebna jačina lijeka od 50 mg, potrebno je primijeniti lijek dostupan u toj jačini.

Posebne populacije

Starije osobe

Doziranje treba prilagoditi prema bubrežnoj funkciji (vidjeti „Oštećenje bubrežne funkcije“).

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod liječenja jednokratnom dozom nije potrebna prilagodba doziranja. U bolesnika (uključujući pedijatrijsku populaciju) s oštećenjem bubrežne funkcije koji će primiti višekratne doze flukonazola, treba primijeniti početnu dozu od 50 mg do 400 mg (Fluconax kapsule nisu dostupne u jačini od 50 mg. Ukoliko je za preporučeno doziranje potrebna jačina lijeka od 50 mg, potrebno je primijeniti lijek drugog proizvođača dostupan u toj jačini), ovisno o preporučenoj dnevnoj dozi za određenu indikaciju. Nakon te početne udarne doze, dnevna se doza (prema indikaciji) treba temeljiti na sljedećoj tablici:

Klirens kreatinina (ml/min)	Postotak preporučene doze
> 50	100%
≤ 50 (bez dijalize)	50%
Redovita dijaliza	100% nakon svake dijalize

Bolesnici na redovitoj dijalizi moraju primiti 100% preporučene doze nakon svake dijalize; u dane kad nema dijalize, bolesnici trebaju primiti dozu umanjenu u skladu s klirensom kreatinina.

Oštećenje jetrene funkcije

Podaci o bolesnicima s oštećenjem jetre su ograničeni, stoga flukonazol treba primjenjivati uz oprez bolesnicima s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj se populaciji ne smije prekoračiti maksimalna doza od 400 mg dnevno. Kao što je slučaj sa sličnim infekcijama u odraslih, trajanje liječenja ovisi o kliničkom i mikološkom odgovoru. Fluconax se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi.

Za pedijatrijske bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom vidjeti doziranje u odlomku "Oštećenje bubrežne funkcije". Nije ispitivana farmakokinetika flukonazola u pedijatrijskoj populaciji s insuficijencijom bubrega (za „terminsku novorođenčad“ koja često ima primarnu nezrelost bubrega, vidjeti niže u tekstu).

Dojenčad, mala djeca i djeca (u dobi od 28 dana do 11 godina)

<u>Indikacija</u>	<u>Doziranje</u>	<u>Preporuke</u>
Kandidijaza sluznica	Početna doza: 6 mg/kg Sljedeće doze: 3 mg/kg dnevno	Prvog dana može se primijeniti početna doza da bi se brže postiglo stanje dinamičke ravnoteže.
Invazivna kandidijaza kriptokokni meningitis	Doza: 6 do 12 mg/kg dnevno	Ovisno o težini bolesti
Terapija održavanja radi sprječavanja ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u bolesnika s visokim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg dnevno	Ovisno o težini bolesti.
Profilaksa infekcije kandidom u imunokompromitiranih bolesnika	Doza: 3 do 12 mg/kg dnevno	Ovisno o opsegu i trajanju inducirane neutropenije (vidjeti doziranje u odraslih)

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Propisivač će morati procijeniti koje je doziranje (za odrasle ili za djecu) najprikladnije, ovisno o

tjelesnoj masi i pubertetskom razvoju. Klinički podaci ukazuju na to da djeca imaju viši klirens flukonazola nego je opažen u odraslih. Doze od 100, 200 i 400 mg u odraslih odgovaraju dozama od 3, 6 i 12 mg/kg u djece kako bi se postigla usporediva sistemska izloženost.

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost za indikaciju genitalne kandidijaze u pedijatrijskoj populaciji. Trenutno dostupni podaci o sigurnosti primjene u ostalim pedijatrijskim indikacijama opisani su u dijelu 4.8. Ako je neophodno liječenje genitalne kandidijaze u adolescenata (12 do 17 godina), doziranje treba biti isto kao za odrasle.

gurnosti primjene u ostalim pedijatrijskim indikacijama opisani su u dijelu 4.8. Ako je neophodno liječenje genitalne kandidijaze u adolescenata (12 do 17 godina), doziranje treba biti isto kao za odrasle.

Terminska novorođenčad (0 do 27 dana)

Novorođena djeca sporo izlučuju flukonazol. Malo je farmakokinetičkih podataka koji bi poduprli ovo doziranje u terminske novorođenčadi (vidjeti dio 5.2).

<u>Dobna skupina</u>	<u>Doziranje</u>	<u>Preporuke</u>
Terminska novorođenčad (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za dojenčad, malu djecu i djecu treba primijeniti svaka 72 sata	Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 12 mg/kg svaka 72 sata
Terminska novorođenčad (15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za dojenčad, malu djecu i djecu treba primijeniti svakih 48 sati	Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 12 mg/kg svakih 48 sati

Način primjene

Kapsule treba progutati cijele, neovisno o obroku.

Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, flukonazol se može primijeniti peroralno (kapsule, prašak za oralnu suspenziju ili sirup) ili kao intravenska infuzija (otopina za infuziju). Kad se prelazi s intravenskog na peroralni put primjene ili obrnuto, nije potrebno mijenjati dnevnu dozu lijeka.

Fluconax 2 mg/ml otopina za infuziju nije dostupna u Republici Hrvatskoj. Ukoliko je neophodno koristiti otopinu za infuziju, potrebno je primijeniti druge dostupne lijekove s djelatnom tvari flukonazol u infuzijskom obliku.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, srodne azolne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Na temelju rezultata ispitivanja interakcije višekratnih doza, kontraindicirana je istodobna primjena terfenadina u bolesnika koji primaju flukonazol u višekratnim dozama od 400 mg ili više na dan. U bolesnika koji primaju flukonazol kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 citokroma P450, kao što su cisaprid, astemizol, pimozyd, kinidin i eritromicin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tinea capitis

Ispitivala se primjena flukonazola u liječenju infekcije *tinea capitis* u djece. Pokazalo se da nije bolji od grizeofulvina, a ukupna stopa uspješnosti bila je manja od 20%. Stoga flukonazol ne treba koristiti za liječenje infekcije *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti flukonazola u liječenju kriptokokoze na drugim sijelima (npr. plućne i kutane kriptokokoze), zbog čega se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Duboka endemska mikoza

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti flukonazola u liječenju drugih oblika endemskih mikoza kao što su *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* i *histoplasmosis*, zbog čega se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Kandidijaza

Ispitivanja su pokazala povećanje prevalencije infekcija prouzročenih vrstama iz roda *Candida*, isključujući *C. albicans*. One su često inherentno rezistentne (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili pokazuju smanjenu osjetljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Takve infekcije mogu zahtijevati drugu antifungalnu terapiju zbog neuspjeha u liječenju. Stoga se propisivačima savjetuje da uzmu u obzir prevalenciju rezistencije raznih vrsta iz roda *Candida* na flukonazol.

Bubrežni sustav

Flukonazol se mora primjenjivati uz oprez bolesnicima s poremećajem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Adrenalna insuficijencija

Poznato je da ketokonazol može uzrokovati adrenalnu insuficijenciju pa je moguće da se to odnosi, iako rijetko zabilježeno, i na flukonazol. Adrenalna insuficijencija povezana s istodobnim liječenjem prednizonom opisana je u dijelu 4.5 *Učinak flukonazola na druge lijekove*.

Sustav jetre i žuči

Flukonazol se mora primjenjivati uz oprez bolesnicima s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Flukonazol je povezan s rijetkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti, od kojih su neki imali smrtni ishod, prvenstveno u bolesnika s ozbiljnim osnovnim bolestima.

U slučajevima hepatotoksičnosti povezane s flukonazolom nije opažena izravna povezanost s ukupnom dnevnom dozom, trajanjem liječenja, spolom niti dobi bolesnika. Promjene su obično bile reverzibilne nakon prekida liječenja flukonazolom.

Bolesnike koji razviju poremećaj testova jetrene funkcije tijekom liječenja flukonazolom treba pomno pratiti zbog mogućeg razvoja ozbiljnih oštećenja jetre.

Bolesnika treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljno oštećenje jetre (izrazita astenija, anoreksija, stalna mučnina, povraćanje i žutica). Liječenje flukonazolom mora se odmah prekinuti, a bolesnik se treba javiti liječniku.

Kardiovaskularni sustav

Neki azoli, uključujući i flukonazol, povezani su s produljenjem QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produljenje QT-intervalu inhibicijom ionskih struja kalijevih kanala (I_{Kr}). Produljenje QT-intervalu uzrokovano drugim lijekovima (poput amiodarona) može se povećati inhibicijom citokroma P450 (CYP) 3A4. U ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi produljenja QT-intervalu i *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali flukonazol. Izvješća su obuhvaćala teško bolesne bolesnike s više nepovezanih faktora rizika poput strukturalne bolesti srca, poremećaja elektrolita i istodobne primjene drugih lijekova koji su mogli pridonijeti stanju. Bolesnici s hipokalijemijom i uznapredovalim zatajenjem srca pod povećanim su rizikom od pojave po život opasnih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

Flukonazol se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s potencijalnim proaritmijским stanjima.

Kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 citokroma P450 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Halofantrin

Pokazalo se da halofantrin produljuje QTc interval pri preporučenoj terapijskoj dozi te je supstrat CYP3A4. Stoga se istodobna primjena flukonazola i halofantrina ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dermatološke reakcije

U bolesnika su se tijekom liječenja flukonazolom rijetko razvile ekfolijativne kožne reakcije, poput Steven-Johnson sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Bolesnici oboljeli od AIDS-a skloniji su razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lijekove.

Ukoliko se u bolesnika liječenih zbog površinske gljivične infekcije pojavi osip koji bi se mogao povezati s liječenjem flukonazolom, potrebno je prekinuti daljnje liječenje ovim lijekom. Međutim ukoliko se osip javi u bolesnika s invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama, takve je bolesnike potrebno pažljivo pratiti i prekinuti liječenje ako se jave bulozne lezije ili multiformni eritem.

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima.

Preosjetljivost

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaksije (vidjeti dio 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je snažan inhibitor CYP2C9 i umjeren inhibitor CYP3A4. Flukonazol je također inhibitor CYP2C19. Treba nadzirati bolesnike koji se istodobno liječe flukonazolom i lijekovima s uskim terapijskim prozorom koji se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Terfenadin

Istodobnu primjenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno s terfenadinom treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Pomoćne tvari

Fluconax sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena sljedećih lijekova je kontraindicirana:

Cisaprid

U bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i cisaprid zabilježeni su srčani događaji, uključujući *torsades de pointes*. U kontroliranom ispitivanju ustanovljeno je da istodobna primjena flukonazola u dozi od 200 mg jednom na dan i cisaprida u dozi od 20 mg četiri puta na dan dovodi do značajnog porasta razine cisaprida u plazmi i produljenja QTc-intervalu. Istodobna primjena flukonazola sa cisapridom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Terfenadin

Zbog pojave ozbiljnih srčanih disritmija kao posljedice produljenja QTc-intervalu u bolesnika koji su primali druge antimikotike iz skupine azola istodobno s terfenadinom, provedena su ispitivanja interakcija. Studija s 200 mg flukonazola dnevno nije pokazala produljenje QTc-intervalu. Druga je studija s dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazala da flukonazol u dozama od 400 mg ili više na dan značajno povećava koncentraciju terfenadina u plazmi, ukoliko se primjenjuju istodobno. Primjena flukonazola u dozi od 400 mg ili većoj u kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobnu primjenu flukonazola

u dozama nižim od 400 mg dnevno s terfenadinom treba pomno nadzirati.

Astemizol

Istodobna primjena flukonazola s astemizolom može smanjiti klirens astemizola. Rezultat su povećane vrijednosti astemizola u plazmi, koje mogu dovesti do produljenja QT-intervalu i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i astemizola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pimozid

Iako nije ispitivana *in vitro* niti *in vivo*, istodobna primjena flukonazola s pimozidom može imati za posljedicu inhibiciju metabolizma pimozida. Povećana koncentracija pimozida u plazmi može dovesti do produljenja QT-intervalu i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i pimozida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kinidin

Iako nije ispitivana *in vitro* niti *in vivo*, istodobna primjena flukonazola s kinidinom može imati za posljedicu inhibiciju metabolizma kinidina. Uporaba kinidina povezana je s produljenjem QT-intervalu i rijetkim slučajevima *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Eritromicin

Istodobna primjena flukonazola i eritromicina može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produljen QT-interval, *torsades de pointes*) i posljedično iznenadnu srčanu smrt. Istodobna primjena flukonazola i eritromicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sljedećih lijekova ne može se preporučiti:

Amiodaron

Istodobna primjena flukonazola s amiodaronom može povećati prolongaciju QT intervalu. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene oba lijeka, osobito kod visokih doza flukonazola (800 mg).

Halofantrin

Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi zbog inhibitornog učinka na CYP3A4. Istodobna primjena flukonazola i halofantrina može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produljen QT-interval, *torsades de pointes*) i posljedično iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena sljedećih lijekova zahtijeva oprez i moguću prilagodbu doze:

Učinak drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin

Istodobna primjena flukonazola i rifampicina smanjila je AUC flukonazola za 25% i skratila vrijeme njegova poluraspada za 20%. U bolesnika koji istodobno primaju rifampicin, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Hidroklorotiazid

U ispitivanju farmakokinetičke interakcije, istodobna primjena višestrukih doza hidroklorotiazida u zdravih dobrovoljaca koji primaju flukonazol, povisila je koncentraciju flukonazola u plazmi za 40%. Učinak ovakvog značaja ne zahtijeva promjenu u režimu doziranja flukonazola kod osoba koje istodobno primaju diuretike.

Ispitivanja interakcija pokazala su da ne dolazi do klinički značajnog poremećaja apsorpcije flukonazola nakon peroralne primjene istodobno s hranom, cimetidinom i antacidima kao niti

nakon ozračivanja cijelog tijela zbog transplantacije koštane srži.

Učinak flukonazola na druge lijekove

Flukonazol je snažan inhibitor izoenzima CYP2C9 citokroma P450 te umjeren inhibitor CYP3A4. Flukonazol je također inhibitor izoenzima CYP2C19. Uz opažene/dokumentirane interakcije opisane u daljnjem tekstu, postoji rizik od povišenja plazmatskih koncentracija drugih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 kad se primjenjuju istodobno s flukonazolom. Stoga je kod primjene tih kombinacija potreban oprez, a bolesnike je potrebno pomno nadzirati. Uslijed dugog poluvijeka flukonazola, inhibični učinak flukonazola na enzime traje još 4-5 dana nakon prekida liječenja ovim lijekom (vidjeti dio 4.3).

Alfentanil

Tijekom istodobne primjene flukonazola (400 mg) i alfentanila primijenjenog intravenski (20 µg/kg) u zdravih dobrovoljaca, AUC alfentanila je udvostručen, vjerojatno kao posljedica inhibicije CYP3A4. Može biti potrebna prilagodba doze alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin

Flukonazol pojačava učinak amitriptilina i nortriptilina. 5-nortriptilin i/ili S-amitriptilin mogu biti izmjereni na početku istodobne terapije i nakon jednog tjedna. Ako je potrebno, treba prilagoditi dozu amitriptilina/nortriptilina.

Amfotericin B

Istodobna primjena flukonazola i amfotericina B u inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa pokazala je sljedeće rezultate: malen dodatni antifungalni učinak u sustavnim infekcijama uzrokovanim *C. Albicans*, izostanak interakcije u intrakranijalnoj infekciji uzročnika *Cryptococcus neoformans* te antagonizam dvaju lijekova u sustavnim infekcijama izazvanima uzročnikom *A. Fumigatus*. Klinički značaj nalaza dobivenih u ovom ispitivanju nije poznat.

Antikoagulansi

U post-marketinškom praćenju, kao i kod drugih azolnih antimikotika, zabilježeni su slučajevi krvarenja (modrice, epistaksa, krvarenje u probavnom sustavu, hematurija i melena) povezani s povećanjem protrombinskog vremena u bolesnika koji su flukonazol primali istodobno s varfarinom. Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom i varfarinom protrombinsko vrijeme bilo je produljeno i do dva puta, vjerojatno uslijed inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pomno nadzirati protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa ili derivate indandiona u kombinaciji s flukonazolom. Može biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkodjelujući), npr. midazolam, triazolam

Nakon peroralne primjene midazolama, flukonazol je izazvao značajan porast koncentracije midazolama i pojačao psihomotorne učinke. Istodobno peroralno uzimanje 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama povećalo je AUC midazolama 3,7 puta te produljilo vrijeme njegova poluraspada za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno primijenjen zajedno s peroralnim triazolomom u dozi 0,25 mg povećao je AUC triazolama 4,4 puta te 2,3 puta produljio vrijeme njegova poluraspada. Opaženi su pojačani i produljeni učinci triazolama pri istodobnom liječenju flukonazolom.

Ukoliko je istodobna primjena benzodiazepina neophodna u bolesnika koji primaju flukonazol, treba razmotriti smanjivanje doze benzodiazepina, a bolesnika je potrebno pažljivo pratiti.

Karbamazepin

Flukonazol koči metabolizam karbamazepina te je opažen 30%-tni porast koncentracije karbamazepina u serumu. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Ovisno o izmjerenoj koncentraciji, odnosno učinku, može biti potrebna prilagodba doze karbamazepina.

Blokatori kalcijevih kanala

Neki antagonisti kalcijevih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metaboliziraju se putem CYP3A4. Flukonazol može povećati sistemska izloženost antagonistima kalcijevih kanala. Preporučuje se češći nadzor zbog mogućih nuspojava.

Celekoksib

Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C_{max} celekoksiba povećao se za 68%, a AUC za 134%. Može biti potrebno prepoloviti dozu celekoksiba kad se primjenjuje u kombinaciji s flukonazolom.

Ciklofosamid

Kombinirano liječenje ciklofosamidom i flukonazolom dovodi do porasta bilirubina i kreatinina u serumu. Ova se kombinacija može koristiti, ali treba obratiti veću pozornost na rizik od povišenog serumskog bilirubina i kreatinina.

Fentani

Zabilježen je jedan slučaj smrtonosnog trovanja fentanilom kao posljedica moguće interakcije fentanila i flukonazola. Štoviše, u zdravih se dobrovoljaca pokazalo da je flukonazol značajno odgodio eliminaciju fentanila. Povišena koncentracija fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočio moguć rizik od respiratorne depresije. Može biti potrebna prilagodba doze fentanila.

Inhibitori HMG KoA reduktaze

Povećava se rizik od miopatije i rabdomiolize kad se flukonazol primjenjuje zajedno s inhibitorima HMG-KoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4, poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9, poput fluvastatina. Ako je potrebno istodobno liječenje, bolesnika treba promatrati kako bi se uočili mogući simptomi miopatije i rabdomiolize te treba kontrolirati vrijednosti kreatin kinaze. Liječenje inhibitorima HMG-KoA reduktaze mora se prekinuti ako se uoči izrazit porast razine kreatin kinaze ili se dijagnosticira ili posumnja na miopatiju, odnosno rabdomiolizu.

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

Ciklosporin

Flukonazol značajno povećava koncentraciju i AUC ciklosporina. Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) AUC ciklosporina povećao se za 1,8 puta. Ova se kombinacija može koristiti tako da se doza ciklosporina smanji ovisno o njegovoj koncentraciji.

Everolimus

Iako ova interakcija nije ispitivana *in vivo* niti *in vitro*, flukonazol inhibicijom CYP3A4 može povisiti koncentraciju everolimusa u serumu.

Sirolimus

Flukonazol povećava koncentraciju sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova se kombinacija može koristiti tako da se doza sirolimusa prilagodi ovisno o učinku, odnosno izmjerenoj koncentraciji.

Takrolimus

Flukonazol može do 5 puta povećati koncentraciju peroralno primijenjenog takrolimusa u serumu uslijed inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crijevima. Nisu opažene značajne farmakokinetičke promjene kad je takrolimus primijenjen intravenski. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Dozu peroralno primijenjenog takrolimusa treba smanjiti ovisno o koncentraciji takrolimusa.

Losartan

Flukonazol inhibira pretvaranje losartana u njegov aktivni metabolit (E-31 74), koji je odgovoran za najveći dio antagonističkog djelovanja prema angiotenzin II-receptorima do kojeg dolazi tijekom liječenja losartanom. Bolesnicima treba kontinuirano kontrolirati krvni tlak.

Metadon

Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Može biti potrebna prilagodba doze metadona.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

C_{max} flurbiprofena povećan je za 23%, a AUC za 81%, kad je ovaj lijek primijenjen zajedno s flukonazolom, u odnosu na primjenu samog flurbiprofena. Slično tome, C_{max} farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećan je za 15%, a AUC za 82% kad je zajedno s racemičnim ibuprofenom (400 mg) primijenjen flukonazol, u usporedbi s primjenom samog racemičnog ibuprofena.

Iako to nije posebno ispitivano, flukonazol može povećati sistemsku izloženost drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezanih s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Može biti potrebna prilagodba doze nesteroidnih protuupalnih lijekova.

m protuupalnim lijekovima. Može biti potrebna prilagodba doze nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Fenitoin

Flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Ponovljena istodobna primjena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski, izazvala je povećanje AUC_{24} fenitoina za 75% i C_{min} za 128%. Kod istodobne primjene treba pratiti razinu koncentracije fenitoina u serumu kako bi se izbjegla toksičnost fenitoina.

Prednizon

Prikazan je slučaj bolesnika s transplantiranom jetrom koji je liječen prednizonom i koji je razvio akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde nakon što je prekinuta tromjesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid primjene flukonazola uzrokovao pojačanu aktivnost CYP3A4, što je dovelo do jačeg metabolizma prednizona. Bolesnike koji se dugotrajno liječe flukonazolom i prednizonom treba pažljivo nadzirati zbog moguće insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde nakon prestanka primjene flukonazola.

Rifabutin

Flukonazol povisuje koncentraciju rifabutina u serumu, što povećava AUC rifabutina do 80%. U bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i rifabutin zabilježeni su slučajevi uveitisa. Pri kombiniranom liječenju treba uzeti u obzir simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir

Flukonazol povećava AUC sakvinavira za približno 50%, a C_{max} za približno 55% uslijed inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri putem CYP3A4 te inhibicije P-glikoproteina, Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirirom nije ispitivana i može biti izraženija. Može biti potrebna prilagodba doze sakvinavira.

Derivati sulfonilureje

Pokazalo se da flukonazol produljuje poluvrijeme eliminacije istodobno primjenjenih oralnih derivata sulfonilureje (klorpropamida, glibenklamida, glipizida i tolbutamida) u zdravih dobrovoljaca. Tijekom istodobne primjene preporučuju se česte kontrole glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfonilureje.

Teofilin

U placebo kontroliranom ispitivanju interakcija, primjena 200 mg flukonazola tijekom 14 dana izazvala je 18%-tno smanjenje prosječne brzine klirensa teofilina iz plazme. Bolesnike koji primaju visoke doze teofilina ili koji inače imaju povećan rizik za razvoj toksičnosti teofilina treba pažljivo pratiti tijekom liječenja flukonazolom kako bi se uočili znakovi moguće teofilinske toksičnosti. Ukoliko se pojave znakovi toksičnosti, liječenje treba prilagoditi.

Vinka alkaloidi

Iako to nije ispitano, flukonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristina i vinblastina), što može dovesti do neurotoksičnosti. Moguće je da je to posljedica inhibitornog učinka na CYP3A4.

Vitamin A

Na temelju prikaza slučaja jednog bolesnika koji je primao kombiniranu terapiju sve-trans-retinskom kiselinom (kiselinski oblik vitamina A) i flukonazolom, razvili su se neželjeni učinci vezani za središnji živčani sustav u obliku pseudotumora mozga (*pseudotumor cerebri*), koji su nestali nakon prekida liječenja flukonazolom. Ova se kombinacija može koristiti, ali treba imati na umu pojavnost neželjenih nuspojava vezanih za središnji živčani sustav.

Vorikonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Istodobna peroralna primjena vorikonazola (400 mg svakih 12 sati jedan dan, a zatim 200 mg svakih 12 sati 2,5 dana) i flukonazola (400 mg prvog dana, a zatim 200 mg svaka 24 sata tijekom četiri dana) osmorici zdravih muških ispitanika dovela je do povećanja C_{max} vorikonazola za prosječno 57% (90% CI: 20%, 107%) te povećanja AUC_T vorikonazola za prosječno 79% (90% CI: 40%, 128%). Nije ustanovljeno koja bi umanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola eliminirala taj učinak. Preporučuje se promatranje kako bi se uočile moguće nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje odmah nakon flukonazola.

Zidovudin

Flukonazol povećava C_{max} zidovudina za 84%, a AUC za 74% zbog približno 45%-tnog smanjenja klirensa oralnog zidovudina. Nakon kombinirane primjene s flukonazolom produljeno je i vrijeme poluraspada zidovudina za približno 128%. Bolesnike koji primaju navedenu kombinaciju treba pažljivo pratiti radi mogućnosti razvoja nuspojava povezanih s zidovudinom. Može se razmotriti sniženje doze zidovudina.

Azitromicin

U otvorenom, randomiziranom, trostruko ukrižanom ispitivanju s 18 zdravih ispitanika ocjenjivao se učinak jednokratne peroralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jednokratne peroralne doze flukonazola od 800 mg kao i učinak flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

Oralni kontraceptivi

Provedena su dva farmakokinetička ispitivanja s kombiniranim oralnim kontraceptivom i višekratnom primjenom različitih doza flukonazola. Nije bilo značajnih učinaka na razinu hormona u ispitivanju s 50 mg flukonazola, dok je pri dozi od 200 mg dnevno AUC etinilestradiola povećan za 40%, a levonorgestrela za 24%. Stoga nije vjerojatno da višekratna primjena flukonazola u tim dozama utječe na učinkovitost kombiniranog oralnog kontraceptiva.

Ivakaftor

Istodobna primjena s 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. Preporučuje se smanjiti dozu ivakaftora na 150 mg jednom dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A poput flukonazola i eritromicina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Prije početka liječenja bolesnicu je potrebno obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Nakon primjene jednokratne doze, preporučuje se period ispiranja lijeka u trajanju od 1 tjedna (što odgovara 5 do 6 poluvremena eliminacije) prije trudnoće (vidjeti dio 5.2).

Kod duljih ciklusa liječenja može se, prema potrebi, razmotriti primjena kontracepcije u žena u reproduktivnoj dobi tijekom čitavog razdoblja liječenja i tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Trudnoća

Opservacijska ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja kod žena liječenih flukonazolom tijekom prvog i/ili drugog tromjesečja u usporedbi sa ženama koje nisu liječene flukonazolom ili su liječene topikalnim azolima tijekom istog razdoblja.

Podaci dobiveni od nekoliko tisuća trudnica liječenih kumulativnom dozom od ≤ 150 mg flukonazola, primijenjenom u prvom tromjesečju, nisu pokazali povećanje ukupnog rizika od pojave malformacija kod fetusa. U jednom velikom opservacijskom kohortnom ispitivanju izlaganje peroralno primijenjenom flukonazolu u prvom tromjesečju bilo je povezano s malim povećanim rizikom od mišićno-koštanih malformacija, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg, u usporedbi sa ženama liječenim topikalnim azolima i približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama većim od 450 mg. Prilagođen relativni rizik iznosio je 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralno primijenjenog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama kod primjene flukonazola tijekom trudnoće pružaju nedosljedne rezultate. Međutim, metaanaliza pet opservacijskih ispitivanja, uključujući nekoliko tisuća trudnica izloženih flukonazolu tijekom prvog tromjesečja, pokazala je 1,8 – 2 puta veći rizik od srčanih malformacija u usporedbi s rizikom u trudnica koje nisu primjenjivale flukonazol i/ili su primjenjivale topikalne azole.

Prijave slučajeva opisuju obrazac urođenih mana kod dojenčadi čije su majke primale visoku dozu (400 do 800 mg/dan) flukonazola tijekom trudnoće u razdoblju od tri mjeseca ili dulje za liječenje kokcidioidomikoze. Urođene mane uočene u te novorođenčadi uključuju brahicefaliju, displaziju uha, divovsku prednju fontanelu, iskrivljenje femura i sinostozu ramene i palčane kosti. Uzročno-posljedična povezanost između primjene flukonazola i tih urođenih mana nije jasna.

Flukonazol se u standardnim dozama i za kratkotrajno liječenje ne smije koristiti u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Flukonazol se u visokim dozama i/ili za dugotrajno liječenje ne smije koristiti u trudnoći, osim za infekcije koje mogu biti opasne po život.

Dojenje

Flukonazol se izlučuje u majčino mlijeko i postiže manje koncentracije nego u plazmi. Dojenje se može nastaviti ako je primijenjena jednokratna standardna doza od 200 mg flukonazola ili manja. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primjene ili nakon primjene visoke doze flukonazola.

Plodnost

Flukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka flukonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike treba upozoriti na moguću omaglicu ili konvulzije (vidjeti dio 4.8) dok uzimaju flukonazol te im savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima ako nastupi neki od tih simptoma.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima povezana s liječenjem flukonazolom (vidjeti dio 4.4).

Najčešće zabilježene nuspojave ($> 1/10$) su glavobolja, bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi i osip.

Navedene nuspojave opažene su i zabilježene tijekom liječenja flukonazolom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit	hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
Psihijatrijski poremećaji		somnolencija, nesаница		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, parestezija, omaglica, promjena okusa	tremor	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica		
Srčani poremećaji			<i>torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4), produljenje QT-intervalu (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji probavnog sustava	bol u trbuhu, povraćanje, proljev, mučnina	opstipacija, dispepsija, nadutost, suha usta		
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (vidjeti dio 4.4)	kolestaza (vidjeti dio 4.4), žutica (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti bilirubina (vidjeti dio 4.4)	zatajivanje jetre (vidjeti dio 4.4), hepatocelularna nekroza (vidjeti dio 4.4), hepatitis (vidjeti dio 4.4), oštećenje jetrenih stanica (vidjeti dio 4.4)	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip (vidjeti dio 4.4)	kožna reakcija na lijek* (vidjeti dio 4.4), urtikarija (vidjeti dio 4.4), svrbež, pojačano znojenje	toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (vidjeti dio 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mijalgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, slabost, astenija, vrućica	

* uključujući fiksnu erupciju na lijek

Pedijatrijska populacija

Uzorak i incidencija nuspojava i poremećaja u laboratorijskim nalazima zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, osim za indikaciju genitalne kandidijaze, usporedivi su s onima zabilježenima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Postoje izvješća o predoziranju flukonazolom te su zabilježene halucinacije istodobno s paranoidnim ponašanjem. U slučaju predoziranja može biti primjereno simptomatsko liječenje (uz suportivne mjere i ispiranje želuca ako je potrebno).

Budući da se flukonazol izlučuje pretežno urinom, forsirana volumna diureza vjerojatno će povećati brzinu izlučivanja. Hemodijaliza od 3 sata smanjiti će razinu flukonazola u plazmi za otprilike 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sustavnu primjenu, derivati triazola
ATK oznaka: J02AC01.

Mehanizam djelovanja

Flukonazol pripada skupini triazolnih antimikotika. Primarni mu je način djelovanja kočenjem gljivičnim citokromom P450 posredovane demetilacije 14-alfa lanosterola, što je neophodan korak za biosintezu gljivičnog ergosterola. Akumulacija 14-alfa-metil sterola u korelaciji je s naknadnim gubitkom ergosterola u staničnoj membrani gljive te bi mogla biti odgovorna za

antifungalno djelovanje flukonazola. Flukonazol se pokazao selektivnijim za gljivične enzime citokroma P450 nego za razne sustave enzima citokroma P450 u sisavaca.

Pokazalo se da primjena 50 mg flukonazola na dan tijekom najdulje 28 dana ne utječe na koncentracije testosterona u plazmi u muškaraca niti na koncentracije steroida u žena reproduktivne dobi. Doza od 200-400 mg flukonazola na dan nije imala klinički značajan učinak na razine endogenih steroida kao ni na reakciju stimuliranu ACTH-om u zdravih muških dobrovoljaca. Ispitivanja interakcije s antipirinom ukazuju da jednokratne ili višekratne doze flukonazola od 50 mg ne utječu na njegov metabolizam.

Osjetljivost *in vitro*

In vitro, flukonazol pokazuje antifungalno djelovanje protiv većine u kliničkoj praksi čestih vrsta roda *Candida* (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* smanjenu osjetljivost na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentni na flukonazol.

Flukonazol također pokazuje aktivnost *in vitro* protiv *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii* kao i protiv endemskih plijesni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Odnos PK/PD

U istraživanjima na životinjama zabilježena je korelacija između vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) i djelotvornosti protiv eksperimentalnih mikoza uzrokovanih vrstama roda *Candida*. U kliničkim je ispitivanjima odnos između AUC-a i doze flukonazola gotovo 1:1. Postoji i izravan, iako nesavršen odnos između AUC-a ili doze i uspješnog kliničkog odgovora na liječenje oralne kandidoze te u manjoj mjeri kandidemije. Slično tome, manje je vjerojatno izlječenje infekcija uzrokovanih sojevima s višim MIK-om za flukonazol.

Mehanizmi rezistencije

Vrste roda *Candida* razvile su niz mehanizama rezistencije na azolne antimikotike. Poznato je da gljivični sojevi koji su razvili jedan ili više takvih mehanizama rezistencije zahtijevaju visoke minimalne inhibitorne koncentracije flukonazola, što negativno utječe na djelotvornost *in vivo* i u kliničkoj praksi.

Zabilježene su superinfekcije drugim vrstama roda *Candida* osim *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osjetljivost (*C. glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Takve infekcije mogu zahtijevati primjenu druge antifungalne terapije.

Grafične vrijednosti (prema EUCAST-u)

Na temelju analize farmakokinetičkih/farmakodinamičkih (PK/PD) podataka, osjetljivosti *in vitro* te kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove - Pododbor za testiranje osjetljivosti na antimikotike) ustanovio je sljedeće grafične vrijednosti za flukonazol za vrste roda *Candida* (EUCAST Flukonazol rational document (2007) - verzija 2). One su podijeljene na grafične vrijednosti nevezane za vrstu, koje su određene uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji minimalnih inhibitornih koncentracija specifičnih vrsta, i grafične vrijednosti specifične za vrstu za one vrste koje su najčešći uzročnici infekcija u ljudi. Te su grafične vrijednosti navedene u sljedećoj tablici:

Antifungalni lijek	Grafične vrijednosti specifične za vrstu (S≤/R>)					Grafične vrijednosti nevezane za vrstu ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	

flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4
------------	-----	----	----	-----	-----	-----

S = osjetljiv, R = rezistentan

A = Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji minimalnih inhibitornih koncentracija specifičnih vrsta. One se koriste za vrste koje nemaju specifične granične vrijednosti.

-- = Ne preporučuje se ispitivanje osjetljivosti jer ova vrsta nije dobar cilj za liječenje ovim lijekom.

IE = Nema dovoljno dokaza da je ova vrsta dobar cilj za liječenje ovim lijekom

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva flukonazola slična su nakon primjene intravenskim i peroralnim putem.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene flukonazol se dobro apsorbira i postiže plazmatske razine (i sistemsku bioraspoloživost) koje su više od 90% razina koje se postižu nakon intravenske primjene. Na apsorpciju nakon peroralne primjene ne utječe istodoban unos hrane. Vršne koncentracije u plazmi natašte postižu se 0,5 do 1,5 sat nakon doziranja. Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi. Višekratnim doziranjem jedanput na dan 90% razine stanja dinamičke ravnoteže postiže se za 4-5 dana. Primjena udarne doze (1. dana) koja je dvostruka uobičajena dnevna doza omogućava postizanje 90% razina u stanju dinamičke ravnoteže za dva dana.

Distribucija

Prividan volumen distribucije približno je jednak ukupnom volumenu tekućine u organizmu. Vežanje na bjelančevine u plazmi je malo (11-12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane tjelesne tekućine. Razine flukonazola u slini i sputumu slične su onima u plazmi. U bolesnika s gljivičnim meningitisom, razine flukonazola u cerebrospinalnoj tekućini iznose približno 80% odgovarajućih razina u plazmi.

Visoke koncentracije flukonazola u koži, više od onih u serumu, postižu se u rožnom sloju (*stratum corneum*), epidermisu-dermisu i ekrinom znoju. Flukonazol se nakuplja u rožnom sloju. Pri dozi od 50 mg jednom dnevno koncentracija flukonazola nakon 12 dana bila je 73 µg/g, a 7 dana nakon prestanka liječenja još uvijek je iznosila 5,8 µg/g. Pri dozi od 150 mg jednom tjedno koncentracija flukonazola u rožnom sloju 7. dana iznosila je 23,4 µg/g, a 7 dana nakon druge doze još uvijek je bila 7,1 µg/g.

Koncentracije flukonazola u noktima nakon 4 mjeseca primjene doze od 150 mg jednom tjedno iznosile su 4,05 µg/g u zdravim i 1,8 µg/g u oboljelim noktima, a flukonazol je još uvijek bio mjerljiv u uzorcima noktiju 6 mjeseci po završetku liječenja.

Biotransformacija

Flukonazol se metabolizira samo u manjem opsegu. Samo 11% radioaktivne doze izluči se u mokraći u promijenjenom obliku. Flukonazol je selektivan inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Flukonazol je također inhibitor izoenzima CYP2C19.

Eliminacija

Vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme iznosi približno 30 sati. Glavni put izlučivanja je bubrezima; oko 80% primijenjene doze pojavi se u mokraći kao nepromijenjeni lijek. Klirens flukonazola proporcionala je klirensu kreatinina. Nema dokaza o prisutnosti cirkulirajućih metabolita.

Dugo vrijeme polueliminacije iz plazme omogućuje liječenje vaginalne kandidijaze jednokratnom dozom te doziranje jedanput dnevno, odnosno jedanput tjedno u drugim indikacijama.

Farmakokinetika kod oštećenja bubrega

U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 20 ml/min) vrijeme poluraspada produljeno je s 30 na 98 sati. Shodno tome, potrebno je smanjiti dozu. Flukonazol se odstranjuje hemodijalizom i u manjoj mjeri peritonejskom dijalizom. Nakon trosatne hemodijalize iz krvi se eliminira oko 50% flukonazola.

Farmakokinetika u djece

Ocijenjeni su farmakokinetički podaci 113 pedijatrijskih bolesnika iz 5 ispitivanja; 2 ispitivanja jednokratne doze, 2 ispitivanja višekratnih doza i jednog ispitivanja u prerano rođene novorođenčadi. Podaci iz jednog ispitivanja nisu se mogli interpretirati zbog promjene formulacije tijekom ispitivanja. Bili su dostupni dodatni podaci iz ispitivanja u milosrdnoj primjeni.

Nakon primjene 2-8 mg/kg flukonazola djeci u dobi od 9 mjeseci do 15 godina, ustanovljeno je da po jedinici doze od 1 mg/kg AUC iznosi oko 38 µg/h/ml. Prosječno vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme kretalo se od 15 do 18 sati, a volumen distribucije iznosio je približno 880 ml/kg nakon višekratnih doza. Nakon jednokratne doze zabilježeno je dulje vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme, oko 24 sata. To je usporedivo s vremenom polueliminacije flukonazola iz plazme nakon jednokratne primjene intravenske doze od 3 mg/kg djeci u dobi od 11 dana do 11 mjeseci. Volumen distribucije u toj dobnoj skupini bio je oko 950 ml/kg.

Intravenske doze od 3 mg/kg djeci u dobi od 11 dana do 11 mjeseci. Volumen distribucije u toj dobnoj skupini bio je oko 950 ml/kg.

Iskustvo s primjenom flukonazola novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja u prerano rođene novorođenčadi. Prosječna dob kod prve primjene bila je 24 sata (raspon 9-36 sati), a prosječna porođajna težina 0,9 kg (raspon 0,75-1,10 kg) u 12 prerano rođene djece prosječne gestacijske dobi od oko 28 tjedana. Sedam je bolesnika dovršilo protokol; primijenjeno je najviše 5 intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg svaka 72 sata. Prosječno vrijeme poluraspada bilo je 74 sata (raspon 44-185) prvog dana, a s vremenom se smanjivalo na prosječno 53 sata (raspon 30-131) sedmog dana te 47 sati (raspon 27-68) 13. dana. AUC je iznosio 271 µg/h/ml (raspon 173-385) prvog dana, nakon čega se povećao na prosječno 490 µg/h/ml (raspon 292-734) sedmog dana te smanjio na 360 µg/h/ml (raspon 167-566) 13. dana. Volumen distribucije bio je 1183 ml/kg (raspon 1070-1470) prvog dana, a s vremenom se povećao na prosječno 1184 ml/kg (raspon 510-2130) sedmog dana i 1328 ml/kg (raspon 1040-1680) 13. dana.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u 22 ispitanika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primili jednokratnu oralnu dozu flukonazola od 50 mg. Deset od tih bolesnika istodobno je primalo diuretike. C_{max} je bio 1,54 µg/ml i postignut je 1,3 sata nakon doziranja. Prosječni AUC bio je $76,4 \pm 20,3$ µg/h/ml, a prosječno terminalno vrijeme poluraspada iznosilo je 46,2 sata. Vrijednosti ovih farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrijednosti zabilježenih u normalnih mladih muških dobrovoljaca. Istodobna primjena diuretika nije značajno promijenila AUC niti C_{max} . Nadalje, klirens kreatinina (74 ml/min), postotak lijeka pronađen u mokraći u nepromijenjenom obliku (0-24h, 22%) kao i procijenjeni bubrežni klirens flukonazola (0,124 ml/min/kg) u starijih su osoba općenito bili niži nego u mlađih dobrovoljaca. Stoga se čini da je promjena raspoloživosti flukonazola u starijih povezana s osobitostima smanjene bubrežne funkcije u toj dobnoj skupini.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim su istraživanjima učinci zabilježeni tek pri izloženosti lijeku dovoljno većoj od izloženosti u ljudi, što ukazuje da nemaju velik značaj za kliničku primjenu.

Kancerogenost

Flukonazol nije pokazao kancerogeni potencijal u miševa i štakora koji su tijekom 24 mjeseca primali peroralne doze od 2,5 mg/kg/dan, 5 mg/kg/dan ili 10 mg/kg/dan (približno 27 puta više od preporučene doze za ljude). U mužjaka štakora koji su primali doze od 5 i 10 mg/kg/dan zabilježena je povećana incidencija hepatocelularnih adenoma.

Mutageneza

Flukonazol je, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje, bio negativan u ispitivanjima mutagenosti na 4 soja bakterije *Salmonella typhimurium* i sustavu mišjeg limfoma L5178Y. Citogenetska ispitivanja *in vivo* (na stanicama koštane srži miševa nakon peroralne primjene flukonazola) i *in vitro* (na ljudskim limfocitima izloženima flukonazolu u dozi od 1000 µg/ml) nisu pokazala znakove kromosomskih mutacija.

Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora koji su dobivali peroralne doze od 5, 10 ili 20 mg/kg dnevno ili parenteralne doze od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Nisu zabilježeni učinci na plod pri dozama od 5 ili 10 mg/kg; pri dozama od 25 i 50 mg/kg i višima opažen je povećan broj anatomskih varijanti ploda (prekobrojna rebra, dilatacija bubrežnog pelvisa) i zastoja osifikacije. Pri dozama od 80 mg/kg do 320 mg/kg povećana je smrtnost zametaka štakora, a anomalije ploda obuhvaćale su iskrivljena rebra, rascjep nepca te abnormalnosti kraniofacijalne osifikacije.

eobra, rascjep nepca te abnormalnosti kraniofacijalne osifikacije.

Kod primjene peroralne doze od 20 mg/kg bio je neznatno odgođen početak okota, dok su kod intravenske primjene doza od 20 mg/kg i 40 mg/kg u nekoliko ženki opaženi distocija i produljeno trajanje okota. Smetnje pri okotu odrazile su se u blagom porastu broja mrtvorodne mladunčadi i slabijem neonatalnom preživljenju pri navedenom rasponu doza. Ti su učinci na okot sukladni svojstvu flukonazola da u visokim dozama snižava razinu estrogena, što je specifično za ovu vrstu. Takva hormonska promjena nije zabilježena u žena liječenih flukonazolom (vidjeti dio 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- kukuruzni škrob
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- natrijev laurilsulfat
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- Patent blue V (E131)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

7 (1x7) kapsula od 100 mg u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

1 kapsula od 150 mg u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FLUCONAX 100 mg kapsule: HR-H-670789923

FLUCONAX 150 mg kapsule: HR-H-337852092

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2005.

Datum posljednje obnove: 10. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. ožujka 2024.