

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Fluconal<sup>®</sup>, 2 mg/mL, rastvor za infuziju  
INN: flukonazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži:  
flukonazol 2 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Fluconal je indikovano kod sledećih gljivičnih infekcija opisanih u nastavku (*videti odeljak 5.1*).

Lek Fluconal je kod odraslih indikovano za lečenje:

- kriptokoknog meningitisa (*videti odeljak 4.4*);
- kokcidioidomikoze (*videti odeljak 4.4*),
- invazivne kandidijaze;
- mukozne kandidijaze uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu;
- hronične oralne atrofične kandidijaze (zapaljenje zbog korišćenja zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Lek Fluconal je indikovano kod odraslih u profilaksi:

- relapsa kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa velikim rizikom od recidiva;
- relapsa orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju veliki rizik od pojave relapsa;
- profilaksa kandidijalnih infekcija kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemioterapiji ili pacijenata koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (*videti odeljak 5.1*)).

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

- Lek Fluconal se koristi za terapiju mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Fluconal se može koristiti kao terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa velikim rizikom od ponovne pojave infekcije (*videti odeljak 4.4*).

Terapija se može započeti pre nego što rezultati na kulturama i rezultati 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 adekvatnu primenu antimikotika.

## 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
<b>Kriptokokoza</b>	Terapija kriptokoknog meningitisa	Udarana doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 200 mg do 400 mg jednom dnevno	Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza može se povećati do 800 mg
	Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa velikim rizikom od recidiva	Doza od 200 mg jednom dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije dozom od 200 mg dnevno
<b>Kokcidioidomikoza</b>		Doza od 200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 meseci do 24 meseca ili duže u zavisnosti od pacijenta. Doza od 800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija, a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica
<b>Invazivna kandidijaza</b>		Udarana doza: 800 mg prvog dana Naredna doza: 400 mg jednom dnevno	Uglavnom, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju iznosi još 2 nedelje nakon prvog negativnog rezultata kulture krvi i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji
<b>Terapija mukozne kandidijaze</b>	Orofaringealna kandidijaza	Udarana doza: 200 mg do 400 mg prvog dana	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna

		Naredna doza: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	kandidijaza ne bude u remisiji)  Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema
	Ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana  Naredna doza: 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	Doza od 200 mg do 400 mg jednom dnevno	7 do 21 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema
	Hronična atrofična kandidijaza	Doza od 50 mg jednom dnevno	14 dana
	Hronična mukokutana kandidijaza	Doza od 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.
<b>Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om, koji imaju veliki rizik od pojave relapsa</b>	Orofaringealna kandidijaza	Doza od 100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom
	Ezofagealna kandidijaza	Doza od 100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom
<b>Profilaksa infekcija kandidom</b>		Doza od 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 <sup>3</sup>
--	--	--	--

### 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 tu indikaciju. Nakon ove početne udarne doze, dnevna doza (u skladu sa indikacijom) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

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

Pacijenti na hemodijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake hemodijalize. Onim 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 Flukonal se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

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

#### *Odojčad, mala deca i deca (uzrasta od 28 dana do 11 godina)*

<b>Indikacije</b>	<b>Doziranje</b>	<b>Preporuke</b>
Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredna doza: 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 kod prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa velikim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
Profilaksa <i>Candida</i> infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 - 12 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od ozbiljnosti i trajanja indukovane neutropenije ( <i>videti doziranje za odrasle</i> ).

#### *Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina):*

U zavisnosti od telesne mase i razvoja puberteta, lekar koji propisuje lek trebalo bi 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	Preporučeno doziranje
Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad, malu decu i decu treba primeniti na svaka 72 sata.	Ne sme se prekoračiti 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 malu decu i decu treba primeniti na svakih 48 sati.	Ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati.

#### Način primene

##### Intravenska upotreba

Flukonazol se može primenjivati oralno ili putem intravenske nfuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene, ili obrnuto, nije potrebno menjati dnevnu dozu flukonazola.

Lekar treba da propiše farmaceutski oblik i jačinu koja najviše odgovara pacijentu, u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i doze. Kapsule flukonazola nisu namenjene za primenu kod odojčadi i male dece. Tečne oralne formulacije flukonazola su pogodnije za primenu u ovoj populaciji.

Intravensku infuziju treba primenjivati brzinom koja ne prelazi 10 mL/min.

Flukonazol je rastvoren u 0,9% (9 mg/mL) natrijum-hloridu, tako da svakih 200 mg (boca od 100 mL) sadrži po 15 mmol Na<sup>+</sup> i 15 mmol Cl<sup>-</sup>. Pošto rastvor flukonazola sadrži natrijum-hlorid, kod pacijenata kod kojih je ograničen unos natrijuma ili tečnosti, treba voditi računa o brzini primene infuzije.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

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

Istovremena primena terfenadina je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju lek flukonazol u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili većim na osnovu rezultata studija interakcija pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje se zna da produžavaju QT interval i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 kao što su cisaprid, astemizol, pimoziđ, hinidin, i eritromicin je kontraindikovana 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 efikasniji od grizeofulvina a ukupni procenat uspešnosti je bio manji od 20%. Zbog toga, lek Fluconal ne treba primenjivati u terapiji u ovoj indikaciji.

### Kriptokokoze

Dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoza na drugim mestima, kao što su (npr. pulmonalna i kutana kriptokokoza) su ograničeni, zbog čega se ne mogu dati preporuke o doziranju.

### Duboke endemske mikoze

Podaci o efikasnosti flukonazola u terapiji drugih formi endemskih mikoza kao što su parakokcidioidomikoza, limfokutana sporotrihoza i histoplazmoza su ograničeni, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

### Kandidijaza

Studije su pokazale rastuću prevalencu infekcija sa *Candida species* koje nisu *C. albicans*. Ove vrste su često inherentno rezistentne (np. *C.krusei* i *C.auris*) ili pokazuju smanjenu osetljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Ovakve infekcije mogu zahtevati alternativnu antifungalnu terapiju nakon neuspeha lečenja. Zbog toga se lekarima koji propisuju terapiju savetuje da uzmu u obzir prevalencu rezistencije na flukonazol u raznim *Candida species*.

### Funkcija bubrega

Lek Fluconal treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

### Insuficijencija nadbubrežnih žlezda

Poznato je da primena ketokonazola može uzrokovati insuficijenciju nadbubrežnih žlezda, što takođe može mada retko, može biti primenljivo i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlezde koja je povezana sa istovremenom primenom flukonazola i prednizona opisano je u odeljku 4.5 u delu *Uticaj flukonazola na druge lekove*.

### Hepatobilijarni sistem

Lek Fluconal treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Flukonazol je povezan sa retkim slučajevima ozbiljnih toksičnih promena na jetri koji uključuju smrtne ishode, primarno kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim oboljenjima. U slučajevima hepatotoksičnosti koja je udružena sa primenom flukonazola, nije primećena jasna uzročno-posledična veza sa ukupnom dnevnom dozom, dužinom terapije, polom ili starošću pacijenta. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom je obično bila reverzibilna po prekidu terapije.

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

Pacijenta treba informisati o simptomima koji upućuju na ozbiljan uticaj leka na jetru (značajna astenija, anoreksija, konstantna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah prekinuti i obaviti konsultaciju sa lekarom.

### Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol izaziva produženje QT intervala inhibicijom ispravljajućih struja kalijumskih kanala (I<sub>Kr</sub>). Produženje QT intervala izazvano drugim lekovima (poput amiodarona) može biti pojačano inhibicijom citohroma P450(CYP)3A4 izoenzima. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsade de pointes* kod pacijenata koji su na terapiji flukonazolom. Ovi slučajevi uključivali su ozbiljno bolesne pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što su strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremene terapije, koje takođe mogu da doprinesu pojavi ovih promena. Pacijenti sa

hipokalijemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno-ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsade de pointes*.

Lek Fluconal treba primenjivati oprezno pacijentima sa predispozicijom navedenih aritmijskih stanja.

Istovremena primena drugih lekova koji mogu da dovedu do produženja QT intervala i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

#### Halofantrin

Za halofantrin je dokazano da produžava QTc interval u preporučenim terapijskim dozama i substrat je za CYP 3A4. Prema tome, istovremena primena halofantrina i flukonazola se zbog toga ne preporučuje (*videti odeljak 4.5*).

#### Dermatološke reakcije

Tokom primene flukonazola, pacijenti su retko razvili ekfolijativne kožne reakcije, kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Pacijenti oboleli od AIDS-a su podložniji razvoju teških kožnih reakcija pri primeni mnogih lekova. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenata sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom.

Ukoliko se kod pacijenata sa invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama javi osip, pacijente treba pažljivo pratiti i obustaviti terapiju ukoliko se razviju bulozne lezije ili *erythema multiforme* eritem.

Prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

#### Reakcije preosetljivosti

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

#### Citohrom P450

Flukonazol je umereni inhibitor CYP2C9 i umereni CYP3A4 inhibitor. Flukonazol je takođe snažan inhibitor CYP2C19. Pacijente koji su na terapiji lekom Fluconal i istovremeno uzimaju lekove koji imaju usku terapijsku širinu a metabolišu se preko CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, treba pratiti (*videti odeljak 4.5*).

#### Terfenadin

Pacijente koji istovremeno primaju flukonazol u dozama manjim od 400 mg na dan sa terfenadinom treba pažljivo pratiti (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

#### Pomoćne supstance

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 9 mg natrijum hlorida (što je ekvivalentno 0,154 mmol natrijuma).

Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

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

#### **Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:**

Cisaprid: pri istovremenoj primeni sa flukonazolom kao neželjeni događaji su prijavljeni kardiološki poremećaji uključujući i slučajeve "*torsades de pointes*". Kontrolisano ispitivanje je pokazalo da istovremena primena flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno dovodi do značajnog povećanja koncentracija cisaprida u plazmi i produženje QTc intervala. Primena cisaprida je kontraindikovana kod pacijenata na terapiji flukonazolom (*videti odeljak 4.3*).

Terfenadin: zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posledica produženja QTc intervala kod pacijenta koji su u terapiji primali i azolne antimikotike i terfenadin rađene su studije interakcije. Jedna studija je pokazala da primena flukonazola u dozi od 200 mg nije uticala na produženje QTc intervala. Druga studija u kojoj je korišćen flukonazol u dozi od 400 mg i 800 mg je pokazala da doze od 400 mg i veće značajno utiču na povećanje koncentracije terfenadina u krvnoj plazmi pri njihovoj istovremenoj primeni. Primena flukonazola u dozi od 400 mg ili većoj kod pacijenata koji su na terapiji terfenadinom je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*). Kombinovana primena flukonazola u dozama manjim od 400 mg dnevno sa terfenadinom mora biti pod pažljivim nadzorom.

Astemizol: istovremena primena flukonazola sa astemizolom može dovesti do smanjenja klirensa astemizola. Povećanje plazma koncentracije astemizola može dovesti do produženja QT intervala i retko izazvati "torsades de pointes". Istovremena primena flukonazola i astemizola je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Pimozid: iako nisu sprovedene *in vitro* i *in vivo* studije, istovremena primena flukonazola sa pimozidom može inhibirati metabolizam pimozida. Povećanje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i retko izazvati "torsades de pointes". Istovremena primena flukonazola i pimozida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Hinidin: iako nisu sprovedene *in vitro* ili *in vivo* studije, istovremena primena flukonazola sa hinidinom može inhibirati metabolizam hinidina. Primena hinidina može dovesti do produženja QT intervala i retko izazvati "torsades de pointes". Istovremena primena flukonazola i hinidina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

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

#### **Ne preporučuje se istovremena primena sa sledećim lekovima:**

Halofantrin: flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog dejstva na CYP3A4. Kombinovana primena flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsades de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju lekova treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

#### **Istovremena primena lekova koja zahteva oprez:**

Amjodaron: Istovremena primena flukonazola i amjodarona može izazvati produženje QT intervala. Potreban je oprez prilikom istovremene primene flukonazola i amjodarona, naročito ukoliko je neophodno primeniti veću dozu flukonazola (800 mg).

#### **Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:**

##### Uticaj drugih lekova na flukonazol

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

Ispitivanja interakcija su pokazala da prilikom oralne primene flukonazola zajedno sa hranom, cimetidinom, antacidima ili kod radioterapije celog tela zbog transplantacije koštane srži ne dolazi do klinički značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Hidrohlortiazid: U farmakokinetičkoj studiji interakcija, prilikom istovremene primene većih doza hidrohlortiazida kod zdravih ispitanika koji su dobijali flukonazol, došlo je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40%. Ovakav uticaj ne zahteva promenu režima doziranja flukonazola kod osoba koje istovremeno koriste diuretike.

##### Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je umeren inhibitor citohroma P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Takođe flukonazol je snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. U prilog primećenim/dokumentovanim interakcijama, dole navedenim, pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, postoji rizik od povećanja plazma koncentracija drugih lekova koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 enzima. Zbog toga se savetuje oprez pri korišćenju ovih kombinacija lekova i pažljivo praćenje pacijenta. Inhibitorski efekat flukonazola na enzime se održava 4 - 5 dana nakon povlačenja flukonazola iz terapije usled njegovog dugog poluvremena eliminacije (videti odeljak 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (inhibitor izoenzima CYP2C19, 2C9, 3A4) povećao je izloženost aktivnom delu abrocitiniba za 155%. Ako se primenjuje istovremeno sa flukonazolom, potrebno je prilagoditi dozu abrocitiniba prema uputstvima za upotrebu ovog leka.

Alfentanil: tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih ispitanika dovodi do dvostrukog povećanja  $PIK_{10}$  alfentanila, najverovatnije usled inhibicije CYP3A4. Može biti neophodno prilagođavanje doze alfentanila.

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

Amfotericin B: istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa, dala je sledeće rezultate: mali aditivni antigljivični efekat kod sistemskih infekcija *C. albicans*, nepostojanja interakcija kod intrakranijalne infekcije sa *Cryptococcus neoformans* i antagonističkog dejstva dva leka kod sistemske infekcije *A. fumigatus*. Nije poznat klinički značaj rezultata dobijenih u ovim studijama.

Antikoagulansi: tokom post-marketinškog praćenja, kao i usled primene drugih antigljivičnih azola, zabeležena neželjena dejstva poput krvarenja (modrice, epistakse, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena) udruženih sa produženjem protrombinskog vremena kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i varfarinom. Za vreme istovremene primene flukonazola i varfarina, zabeleženo je dvostruko povećanje protrombinskog vremena, najverovatnije usled inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji flukonazolom i antikoagulansima tipa kumarina ili indandiona treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulansa.

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

Karbamazepin: flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabeleženo je povećanje koncentracije karbamazepina u serumu za 30%. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Može biti potrebno prilagođavanje doze karbamazepina u zavisnosti od izmerenih koncentracija/efekta leka.

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

Celekoksib: za vreme istovremene primene flukonazola (200 mg dnevno) i celekoksiba (200 mg),  $C_{max}$  i PIK celekoksiba se povećala za 68%, a vrednost PIK-a za 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

Ciklofosamid: kombinovana primena flukonazola i ciklofosamida dovodi do povećanja bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija se može primenjivati uz povećan rizik od povećanja bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentanil: kao posledica moguće interakcije fentanila sa flukonazolom, zabeležen je jedan slučaj intoksikacije fentanilom sa smrtnim ishodom. Takođe, na zdravim ispitanicima je dokazano da flukonazol značajno odlaže

eliminaciju fentanila. Povećana koncentracije fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje pacijenata. Može biti neophodno i prilagođavanje doze fentanila.

Inhibitori HMG CoA reduktaze: povećava se rizik (u zavisnosti od doze) od miopatije i rabdomiolize kada se flukonazol istovremeno primenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4 poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9 poput fluvastatina (smanjen metabolizam statina u jetri). Ukoliko je neophodna istovremena primena, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta zbog pojave miopatije i rabdomiolize kao i određivanje vrednosti kreatin kinaze. U slučaju značajnog povećanja kreatin kinaze ili dijagnostikovanja miopatije/rabdomiolize, inhibitore HMG-CoA reduktaze treba prekinuti. Manje doze inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu biti potrebne prema informacijama o propisivanju statina.

Ibrutinib: umereni inhibitori CYP3A4, poput flukonazola, povećavaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi i mogu povećati rizik od toksičnosti. Ako se kombinacija ne može izbeći, smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno tokom trajanja primene inhibitora i osigurati pažljivo kliničko praćenje.

Ivakaftor (sam ili kombinovan sa lekovima iz iste klase): prilikom istovremene primene sa lekom ivakaftorom, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), izloženost ivakaftoru povećana je 3 puta, a izloženost hidrosimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Potrebno je smanjenje doze ivakaftora (samog ili u kombinaciji) prema informacijama o propisivanju ivakaftora (samog ili u kombinaciji).

Olaparib: umereni inhibitori izoenzima CYP3A4, poput flukonazola, dovode do povećanja plazma koncentracije olapariba, 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 PIK ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje PIK-a ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija se može primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.

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

Sirolimus: flukonazol povećava koncentraciju sirolimusa u plazmi, najverovatnije inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija se može koristiti nakon prilagođavanje doze sirolimusa u zavisnosti od njegovog dejstva, odnosno izmerene koncentracije.

Takrolimus: flukonazol može povećati koncentraciju oralno primenjenog takrolimusa u plazmi do 5 puta, inhibicijom metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Pri intravenskoj primeni takrolimusa nisu zabeležene značajnije farmakokinetičke promene. Povećane koncentracije takrolimusa povezane su sa slučajevima nefrotoksičnosti. U zavisnosti od koncentracije, treba smanjiti oralnu dozu takrolimusa.

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 za vreme terapije losartanom. Tokom ove terapije, neophodno je pratiti kontinuirano krvni pritisak kod pacijenata.

Lurasidon: umereni inhibitori CYP3A4 kao što je flukonazol mogu povećati koncentraciju lurasidona u plazmi. Ako se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je smanjiti dozu lurasidona prema protokolima o propisivanju lurasidona.

Metadon: flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Može biti potrebno prilagođavanje doze metadona.

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

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

Fenitoin: flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Istovremeno ponovljeno doziranje 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenozno povećava  $PIK_{24}$  fenitoina za 75% i  $C_{\max}$  za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti koncentraciju fenitoina u serumu da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

Prednizon: zabeležen je slučaj jednog pacijenta sa transplantiranom jetrom na terapiji prednizonom, kod koga je došlo do razvoja akutne insuficijencije kore nadbubrežne žlezde nakon ukidanja tromesečne terapije flukonazolom. Povlačenje flukonazola iz terapije je najverovatnije povećalo aktivnost CYP3A4 što je dovelo do pojačanog metabolizma prednizona. Neophodan je pažljivi nadzor pacijenata na dugotrajnoj kombinovanoj terapiji flukonazolom i prednizolonom zbog mogućnosti nastanka insuficijencije kore nadbubrežne žlezde nakon povlačenja flukonazola.

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

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

Sulfonilureja: pokazano je da flukonazol dovodi do produžavanja poluvremena eliminacije istovremeno oralno uzetih derivata sulfonilureje (npr. hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih ispitanika. Iz tog razloga se savetuje često praćenje koncentracije glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfoniluree se preporučuje prilikom istovremene primene.

Teofilin: u placebo kontrolisanoj studiji interakcija, primena 200 mg flukonazola u tokom 14 dana dovelo je do smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme za 18%. Pacijente koji primaju velike doze teofilina ili su pak u velikom riziku od dobijanja teofilinske toksičnosti moraju biti pod stalnim nadzorom ukoliko primaju flukonazol i ukoliko se pojave znaci toksičnosti modifikovati terapiju.

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). Zbog toga, se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg dnevno kada se primenjuje istovremeno sa ovim lekovima.

Tolvaptan: izloženost tolvaptanu je značajno povećana (200% u PIK; 80% u  $C_{\max}$ ) kada se tolvaptan, supstrat CYP3A4, istovremeno primenjuje sa flukonazolom, umerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih dejstava, posebno pojave značajne diureze, dehidracije i akutne insuficijencije bubrega. U slučaju istovremene primene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema uputstvima o propisivanju tolvaptana, a pacijenta treba pratiti zbog mogućnosti pojave bilo kakvih neželjenih dejstava povezanih sa tolvaptanom.

Vinka alkaloidi: iako nije ispitivano, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti, najverovatnije usled inhibitorynog dejstva na CYP3A4.

Vitamin A: na osnovu prikaza slučaja jednog pacijenta na kombinovanoj terapiji sa all-trans-retinoinskom kiselinom (kisela forma vitamina A) i flukonazola, gde je došlo do pojave CNS neželjenih dejstava u vidu *pseudotumor cerebri*, koji nestaje nakon povlačenja flukonazola iz terapije. Moguće je koristiti ovu kombinaciju lekova pri čemu treba voditi računa o incidenci CNS neželjenih dejstava.

Vorikonazol (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor): istovremena primena oralnog vorikonazola (400 mg na 12 sati prvog dana, zatim 200 mg na 12 sati 2,5 dana) i flukonazola (400 mg prvog dana, zatim 200 mg na 24 sata 4 dana) je kod osmoro zdravih muških ispitanika dovela do porasta  $C_{max}$  i PIK vorikonazola za prosečno 57% (90% CI: 20%, 107%) odnosno 79% (90% CI: 40%, 128%). Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Praćenje neželjenih dejstava povezanih sa primenom vorikonazola ukoliko se on koristi sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: flukonazol je doveo do povećanja  $C_{max}$  i PIK zidovudina za 84% odnosno 74%, zbog smanjenja klirensa oralnog zidovudina za približno 45%. Poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za oko 128% pri kombinovanoj terapiji sa flukonazolom. Potrebno je pratiti pacijente koji primaju ovu kombinaciju u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmatrati smanjenje doze zidovudina.

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

Oralni kontraceptivi: sprovedene su dve farmakokinetičke studije sa kombinovanom primenom oralnih kontraceptiva i višestrukim dozama flukonazola. Nije bilo relevantnog dejstva na nive hormona u studiji gde je propisivana doza bila 50 mg flukonazola, dok je za dozu od 200 mg dnevno, vrednost PIK-a etinilestradiola i levonorgestrela bila povećana za 40% odnosno 24%. Zbog toga je malo verovatno da će multiple doze flukonazola imati dejstvo na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

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

##### Trudnoća

Observaciona studija je ukazala na mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja kod žena lečenih flukonazolom u prvom trimestru trudnoće.

Podaci dobijeni na osnovu primene kumulativne doze od  $\leq 150$  mg flukonazola kod nekoliko hiljada trudnica u prvom trimestru, pokazuju da nema povećanja u ukupnom riziku od malformacija fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohortnoj studiji, izloženost oralnom flukonazolu tokom prvog trimestra je bila povezana sa malim povećanjem rizika od muskuloskeletnih malformacija, koje odgovaraju približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama od  $\leq 450$  mg u poređenju sa ženama lečenim topikalnim azolima i do približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama od preko 450 mg. Prilagodjeni relativni rizik je bio 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg oralnog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze preko 450 mg flukonazola.

Prijavljeni su slučajevi višestrukih kongenitalnih anomalija (uključujući brahicefaliju, displaziju ušiju, prevelike anteriorne fontanele, iskrivljenosti femura i radio-humeralne sinostoze) kod novorođenčadi majki koje su 3 ili više meseci bile na terapiji velikim dozama flukonazola (400 mg do 800 mg dnevno) u lečenju kokcidioidomikoze. Nije jasna povezanost između primene flukonazola i ovih neželjenih događaja.

U studijama na životinjama je dokazana reproduktivna toksičnost (*videti odeljak 5.3*).

Pre nego što žena ostane u drugom stanju, preporučuje se da se sačeka otprilike nedelju dana (*washout period*) (što odgovara 5-6 poluživota) nakon jednokratne doze ili prekida ciklusa lečenja flukonazolom (*videti odeljak 5.2*).

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

Velike doze flukonazola i/ili produženo doziranje ne treba primenjivati u toku trudnoće, osim kod 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 velike 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 zbog postojeće bolesti 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 sprovedene studije o uticaju flukonazola na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pacijenti moraju biti upozoreni na mogućnost pojave vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) za vreme terapije flukonazolom i treba ih savetovati da u slučaju pojave ovih simptoma ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbedonosnog profila:

Prijavljena je reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) povezano sa lečenjem flukonazolom (videti odeljak 4.4).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije ( $>1/10$ ) su glavobolja, abdominalni bol, dijareja, nauzeja, povraćanje, porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, porast alkalne fosfataze u krvi i osip.

Neželjene reakcije koje su primećene prilikom upotrebe flukonazola su rangirane prema sledećoj učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ , uključujući izolovane slučajeve) i nepoznato (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistemi organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Anafilaksa	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Pospanost, nesanica		

<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj čula ukusa	Tremor	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Vertigo		
<b>Kardiološki poremećaji</b>			<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak 4.4), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, nauzeja	Konstipacija, dispepsija, nadutost-gasovi, suva usta		
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povećane vrednosti alanin aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povećane vrednosti aspartat aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povećanje koncentracije bilirubina (videti odeljak 4.4)	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4), hepatitis (videti odeljak 4.4), hepatocelularna oštećenja (videti odeljak 4.4)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	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> -ov sindrom (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (videti odeljak 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Mialgija		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		Umor, slabost, astenija, groznica-povišena telesna temperatura		

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

#### Pedijatrijska populacija

Šema i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima su slične onima kod odraslih.

## Sažetak bezbedonosnog profila

Prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje su povezane sa terapijom flukonazolom (videti odeljak 4.4).

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

## **4.9. Predoziranje**

Zabeleženi su slučajevi predoziranja flukonazolom sa istovremenom pojavom halucinacija i paranoidnog ponašanja.

U slučaju predoziranja, treba sprovesti simptomatsku terapiju (suportivne mere i gastričnu lavažu, po potrebi). Flukonazol se u velikoj meri eliminiše urinom; forsirana diureza će povećati stepen eliminacije. Hemodijaliza u trajanju od 3 sata smanjuje plazma koncentraciju flukonazola za otprilike 50%.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antimikotici za sistemsku primenu, derivat 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 fungalnim citohroma P-450, neophodnom koraku u biosintezi fungalnog ergosterola. Akumulacija 14 alfa-metil sterola je u vezi sa posledičnim gubitkom ergosterola u ćelijskim membranama gljivica i to je verovatno odgovorno za antifungalnu aktivnost flukonazola. Pokazano je da flukonazol selektivniji za gljivične citohromne P-450 enzime u odnosu na različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

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

#### *In vitro* osetljivost

*In vitro*, flukonazol pokazuje antifungalno dejstvo prema najčešćim izazivačima kliničkih infekcija vrsta *Candida* (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje smanjenu osetljivost

na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentne na flukonazol. MIC i epidemiološka granična vrednost (ECOFF) flukonazola za *C. Guilliermondii* veći su nego za *C. albicans*.

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

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

U studijama na životinjama, postoji korelacija između vrednosti MIC-a (minimalna inhibitorna koncentracija) i efikasnosti u odnosu na eksperimentalne mikoze čiji su izazivač *Candida spp.* Tokom kliničkih studija, utvrđen je gotovo linearan odnos (1:1) između PIK-a i doze flukonazola. Takođe postoji direktan mada nesavršena veza između PIK ili doze i povoljnog kliničkog odgovora u toku terapije oralne kandidijaze i u manjoj meri kandidemije. Prema tome, izlečenje je manje verovatno kod infekcija prouzrokovanih sojevima sa većim vrednostima MIK-a za flukonazol.

#### Mehanizmi rezistencije

*Candida spp.* su razvile brojne mehanizme rezistencije na azolne antifungalne lekove. Sojevi gljivica koji su razvili jedan ili više mehanizama rezistencije imaju veće vrednosti MIK na flukonazol što negativno utiče na kliničku i efikasnost *in vivo*.

U osetljivim vrstama *Candida*, najčešće susretani mehanizam razvoja rezistencije uključuje ciljane enzime azola koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistenciju mogu uzrokovati mutacije, povećana proizvodnja enzima, mehanizmi istiskivanja leka ili razvoj kompenzacijskih puteva.

Bilo je slučajeva superinfekcije sa *Candida species* koje nisu *C. albicans* koje često imaju inherentno smanjenu osetljivost (*C. glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (np. *C. krusei*, *C. auris*). Ovakve infekcije mogu zahtevati alternativnu antifungalnu terapiju. Mehanizmi rezistencije nisu u potpunosti razjašnjeni kod nekih intrinzično otpornih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) vrsta *Candida*.

#### Granične vrednosti koncentracija (u skladu sa EUCAST)

Na osnovu analiza PK/PD podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (engl. *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) je utvrdio granične vrednosti koncentracija za flukonazol za vrste *Candida*-e (EUCAST Flukonazol dokument (2020) – verzija 3; EUCAST-AFST Tablice graničnih vrednosti za interpretaciju MIK, verzija 10.0, validne od 2020-02-04). Oni su podeljeni na one koji nisu vezani za vrstu; koji su određeni uglavnom na osnovu PK/PD podataka i nezavisni su u odnosu na distribuciju MIK-ova specifičnih vrsta i one koje su vezane za vrstu koje su najčešće povezane sa humanim infekcijama.

Ove granične vrednosti su navedene u tabeli, niže:

Antimikotik	Granične vrednosti koncentracija u zavisnosti od vrste (O≤/R>)						Granične vrednosti koncentracija koje nisu vezane sa vrstu <sup>A</sup> (S≤/R>)
	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	-	2/4	2/4	2/4

S=osetljiv (engl. *susceptible*); R=rezistentn

A = Granične vrednosti koncentracija nevezane za vrstu su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i nezavisne su od distribucije MIK-a za specifičnu vrstu. Primenjuju se samo za organizme koji nemaju specifične rutinske doze održavanja

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

\* = Celi soj *C. glabrata* je u I kategoriji. MIC protiv *C. glabrata* treba tumačiti kao rezistentne kada su iznad 16 mg / L. Osetljiva kategorija ( $\leq 0,001$  mg / L) jednostavno služi da bi se izbegla pogrešna klasifikacija sojeva "I" kao "O" sojeva. I - Osetljiv, povećana izloženost: Mikroorganizam je označen kao osetljiv, povećana izloženost kada postoji velika verovatnoća terapijskog uspeha, jer se izloženost sredstvu povećava prilagođavanjem režima doziranja ili njegovom koncentracijom na mestu infekcije.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

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

### *Resorpcija*

Posle oralne primene flukonazol se dobro resorbuje i koncentracije u plazmi (i sistemska bioraspoloživost) su preko 90% koncentracije postignute posle intravenske primene. Hrana ne utiče na oralnu resorpciju leka. Maksimalne koncentracije u plazmi natešte se postižu 30 min do 1,5 sat od uzimanja leka. Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi. Pri višestrukum doziranju jednom dnevno 90% ravnotežne koncentracije se postiže 4-5-og dana. Primena udarne doze (1. dana), koja je dvostruko veća od uobičajene, omogućava postizanje 90% ravnotežne koncentracije u plazmi već drugog dana.

### *Distribucija*

Prividni volumen distribucije približno je jednak ukupnoj količini vode u organizmu. Vezivanje za proteine plazme je malo (11-12%).

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

Velike koncentracije flukonazola u koži, iznad koncentracija u serumu, se postižu u *stratum corneum*-u, epidermisu, dermisu i znojnim žlezdama. Flukonazol se akumulira u *stratum corneum*-u. Prilikom primene doza od 50 mg flukonazola jednom dnevno koncentracija flukonazola posle 12 dana je 73 mikrograma/g a 7 dana nakon prestanka primene terapije koncentracija se i dalje održava na 5,8 mikrograma/g. Pri primeni doza od 150 mg flukonazola jednom nedeljno, koncentracija u *stratum corneum*-u 7-og dana iznosila je 23,4 mikrograma/g a 7 dana posle druge doze je još uvek 7,1 mikrograma/g.

Koncentracija flukonazola u noktima posle 4 meseca primene doze od 150 mg jednom nedeljno, iznosila je 4,05 mikrograma/g u zdravim i 1,8 mikrograma/g u obolelim noktima; i konačno, količina flukonazola u noktima je bila merljiva i 6 meseci po završetku terapije.

### *Biotransformacija*

Flukonazol se metaboliše u maloj meri. Po primeni radioaktivno obeležene doze, samo 11% se eliminiše u izmenjenoj formi putem urina. Flukonazol je umereni inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (*videti odeljak 4.5*). Takođe, flukonazol je snažni inhibitor izoenzima CYP2C19.

### *Eliminacija*

Poluvreme eliminacije flukonazola iznosi oko 30 sati. Glavni put izlučivanja je preko bubrega, gde se oko 80% primenjene doze izlučuje nepromenjeno u urin. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema podataka o metabolitima u cirkulaciji.

Dugo poluvreme eliminacije omogućava osnovu za jednokratno doziranje, u slučaju vaginalne kandidijaze jednom dnevno, odnosno jednom nedeljno u drugim indikacijama.

### *Farmakokinetika kod oštećene funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $<$ 20 mL/min) poluvreme eliminacije je povećano sa 30 na 98 sati. Kao posledica ovoga, neophodno je smanjenje doze. Flukonazol se uklanja hemodijalizom i

u manjoj meri peritonealnom dijalizom. Posle tročasovne hemodijalize, oko 50% flukonazola se eliminiše iz krvi.

#### *Farmakokinetika tokom 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 temelju 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 sluzokože.

#### *Farmakokinetika kod dece*

Farmakokinetički podaci su procenjivani na 113 pedijatrijskih pacijenata iz 5 studija; 2 studije sa pojedinačnim dozama, 2 studije sa višestrukim doziranjem, kao i studije na prevremeno rođenim bebama. Podaci iz jedne studije se nisu mogli procenjivati usled promene formulacije u toku studije. Dodatni podaci su bili dostupni iz studije nakon "compassionate use" upotrebe leka.

Nakon primene doze od 2-8 mg/kg flukonazola kod dece uzrasta od 9 meseci do 15 godina, izmeren je PIK od oko 38 mikrogram\*h/mL po doznoj jedinici od 1 mg/kg. Prosečno poluvreme eliminacije flukonazola je variralo između 15 i 18 sati a volumen distribucije je bio približno oko 880 mL/kg nakon višestrukog doziranja. Veće vrednosti poluvremena eliminacije od oko 24 sata su zabeležena nakon pojedinačnog doziranja. Ovo se može uporediti sa poluvremenom eliminacije nakon pojedinačne *i.v.* primene 3 mg/kg kod dece uzrasta od 11 dana do 11 meseci. Volumen distribucije u ovoj uzrasnoj grupi je bio oko 950 mL/kg.

Iskustvo sa flukonazolom kod novorođenčadi je ograničeno na farmakokinetičke studije kod prevremeno rođene novorođenčadi. Prosečna uzrast u vreme primene prve doze iznosila je 24 sata (opseg 9-36 sati) a prosečna telesna masa na rođenju je bila 0,9 kg (opseg 0,75 – 1,10 kg) za 12 prevremeno rođenih beba prosečne gestacione starosti od oko 28 nedelja. Kod sedam pacijenata je kompletiran protokol; maksimalno je primenjeno pet infuzija flukonazola u dozi od 6 mg/kg na svaka 72 sata. Prosečno poluvreme eliminacije (u satima) je iznosilo 74 sata (opseg 44-185) pevog dana, a koje se vremenom smanjivalo do prosečne vrednosti 53 sata (opseg 30-131) sedmog dana i 47 sati (opseg 27-68) trinaestog dana. PIK je bila 271 mikrograma\*h/mL (opseg 173-385) prvog dana i povećala se do prosečne vrednosti 490 (opseg 292-734) sedmog dana a zatim smanjila na srednju vrednost od 360 (opseg 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije (mL/kg) iznosio je 1183 (opseg 1070-1470) prvog dana i povećao se vremenom do prosečne vrednosti od 1184 (opseg 510-2130) sedmog dana odnosno na 1328 (opseg 1040-1680) trinaestog dana.

#### *Farmakokinetika kod starijih pacijenata*

Farmakokinetička studija je sprovedena na 22 ispitanika, starosti od 65 godina ili više, koji su primili pojedinačnu dozu od 50 mg flukonazola. Deset pacijenata je istovremeno primalo i diuretike.  $C_{max}$  je bila 1,54 mikrograma/mL nakon 1,3 sata od uzimanja doze. Prosečna vrednost PIK-a je bila  $76,4 \pm 20,3$  mikrograma\*h/mL, dok je prosečno terminalno poluvreme eliminacije iznosilo 46,2 sata. Ove farmakokinetičke vrednosti su veće od analognih vrednosti zabeleženih kod normalnih mladih ispitanika muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala vrednosti PIK i  $C_{max}$ . Dodatno, klirens kreatinina (74 mL/min), procenat nepromenjenog leka koji je detektovan u urinu (0-24 sata, 22 %) i procenjena vrednost renalnog klirensa flukonazola (0,124 mL/min/kg) kod starijih osoba, koji su se pokazali manji u odnosu na rezultate kod mlađih ispitanika. Promena u raspoloživosti flukonazola je najverovatnije vezana za redukovanu renalnu funkciju, karakterističnu za to životno doba.

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

Efekti koji su zapaženi tokom prekliničkih studija su primećeni pri primeni doza koje se smatraju dovoljno većim od izloženosti kod ljudi, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu.

#### *Karcinogenost*

Nema dokaza o karcinogenom potencijalu flukonazola kod miševa i pacova, koji su tretirani oralnim dozama od 2,5, 5 ili 10 mg/kg/dan (što je približno 2-7 puta većim od preporučenih doza za ljude), *per os*, u trajanju od 24 meseca, nije pokazao karcinogeni potencijal.

Pacovi muškog pola koji su tretirani dozama od 5-10 mg/kg/dan imali su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma.

#### *Mutagenost*

Rezultati testova mutagenosti za flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, su bili negativni kod 4 soja bakterija *Salmonella typhimurium*, kao i u limfnom sistemu L5178Y miša. Citogenetske studije *in vivo* (ćelije koštane srži miša, nakon oralne primene flukonazola) i *in vitro* (humani limfociti nakon izlaganja flukonazolu 1000 mikrograma/mL) nisu pokazale hromozomske mutacije.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova koji su bili tretirani oralno dnevnim dozama od 5, 10 ili 20 mg/kg/dan, ili parenteralnim putem 5, 25 ili 75 mg/kg/dan.

Nije bilo uticaja na fetus u dozama od 5 ili 10 mg/kg; davanje flukonazola u dozama od 25 i 50 mg/kg i većim, je dovelo do fetalnih anatomskih anomalija (prekobrojna rebra, dilatacija bubrežne karlice) i odložena osifikacija. Prilikom primene flukonazola gravidnim ženkama pacova u dozama od 80 mg/kg do 320 mg/kg/dan zabeleženo je povećanje smrtnosti mladunčadi, kao i fetalnih anomalija kao što su: talasasta rebra, rascep nepca i poremećaj kraniofacijalne osifikacije.

Početak okota je bio blago odložen pri oralnim dozama od 20 mg/kg a distocija (otežan okot) i produženje okota su zabeleženi kod nekolicine ženki pri intravenskim dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg. Pri primeni ovih doza su se javljali poremećaji, u vidu blagog povećanja u broju mrtvorodenih mladunaca i smanjenog preživljavanja živorođenih. Ova dejstva na okot su u skladu sa specifičnim dejstvom velikih doza flukonazola na smanjenje nivoa estrogena. Ovakva hormonska promena, međutim, nije primećena kod žena na terapiji flukonazolom (*videti odeljak 5.1*).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Natrijum-hlorid
- Natrijum-hidroksid
- Hlorovodonična kiselina, koncentrovana
- Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Lek Fluconal rastvor za infuziju ne sme da se meša sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

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

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena boca (tip I) sa hlorobutil gumenim čepom, Al kapićom i providnim flip-off poklopcem, zapremine 100 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

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

Flukonazol je kompatibilan sa sledećim rastvorima: glukoza 5% i 20%, Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor, Kalijum-hlorid u glukozi, Natrijum bikarbonat 4,2%, rastvorima sa aminokiselinama (Aminoazin 3,5%), Fiziološki rastvor (natrijum-hlorid 0,9%).

Flukonazol se može davati kroz isti sistem za infuziju zajedno sa pomenutim rastvorima. Iako nisu zabeleženi slučajevi specifične inkompatibilnosti, ne smeju se dodavati drugi lekovi u infuziju flukonazola.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

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

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put bb, Vršac

#### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02651-21-001

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

Datum prve dozvole: 05.06.2006.  
26.05.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2026.