

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fluconal® 50 mg, kapsule, tvrde
Fluconal® 150 mg, kapsule, tvrde

INN: flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fluconal 50 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži:
flukonazol 50 mg

Fluconal 150 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži:
flukonazol 150 mg

Fluconal 50 mg:

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Laktoza, monohidrat; Sunset yellow (E110 C.I. 15985).

Fluconal 150 mg:

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Laktoza, monohidrat; Sunset yellow (E110 C.I. 15985); Ponceau 4R (E124 C.I. 16255).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Fluconal kapsule, tvrde 50 mg

Dvodelne, neprovidne dvobojne želatinske kapsule ispunjene praškom bele do skoro bele boje; gornji deo kapsule (kapa) je narandžaste, a donji deo (telo) je bele boje.

Fluconal kapsule, tvrde 150 mg

Dvodelne, neprovidne dvobojne želatinske kapsule ispunjene praškom bele do skoro bele boje; gornji deo kapsule (kapa) je crvenonarandžaste, a donji deo (telo) je bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fluconal je indikovano kod sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1):

Lek Fluconal je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak 4.4)
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak 4.4)
- Invazivne kandidijaze
- Mukozne kandidijaze uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu.
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (povezane sa zubnom protezom) ukoliko dentalna higijena ili lokalna terapija nisu efikasni
- Vaginalne kandidijaze, akutne ili rekurentne; kada lokalna terapija nije odgovarajuća
- Balanitisa izazvanog kandidom kada lokalna terapija nije odgovarajuća
- Dermatomikoza uključujući *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea vesicolor* i kožne infekcije izazvane kandidom kada je inidkovana sistemska terapija
- *Tinea unguium* (Onihomikoza) kada se primena drugih lekova smatra neodgovarajućom.

Lek Fluconal je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Relapsa kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva
- Relapsa orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata inficiranih HIV-om koji su pod visokim rizikom od pojave relapsa
- U cilju smanjenja incidence rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje)
- Infekcije kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetom koji su na hemioterapiji ili pacijenti koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1)

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

Flukonazol se koristi za lečenje mukozne kandidijaze (orofaringealna, ezofagealna), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilaksu infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Flukonazol se može koristiti kao terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od recidiva (videti odeljak 4.4).

Lečenje se može započeti pre dobijanja rezultata mikrobioloških i drugih analiza; međutim, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza treba da se bazira na prirodi i težini gljivične infekcije. Terapiju infekcija koje zahtevaju terapiju ponavljanim dozama treba nastaviti dok klinički parametri ili laboratorijski nalazi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neadekvatno trajanje terapije može dovesti do ponovne pojave aktivne infekcije.

Odrasli

Indikacije	Doziranje	Dužina terapije
Kriptokokoza	- Lečenje kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 200 mg do 400 mg jednom dnevno
	- Terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva	200 mg jednom dnevno
		Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza se može povećati na 800 mg. Neograničeno pri primeni dnevne doze od 200 mg.

Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 meseci do 24 meseca ili duže u zavisnosti od pacijenta. Doza od 800 mg dnevno se može razmotriti kod pojedinih infekcija, a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica.
Invazivna kandidijaza		Udarna doza: 800 mg prvog dana Naredne doze: 400 mg jednom dnevno	Generalno, preporučeno trajanje lečenja kod kandidiemije je još dve nedelje nakon dobijanja negativnih rezultata hemokulture i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidiemiji.
Lečenje mukozne kandidijaze	-Orofaringealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	-Ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	14 do 30 dan (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg jednom dnevno	7 do 21 dan. Duži periodi se mogu primeniti kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	- Hronična atrofična kandidijaza	50 mg jednom dnevno	14 dana
	- Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jednom dnevno	Do 28 dana. Primena tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije ili kompromitovanog imunskog sistema i postojeće infekcije.

Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod pacijenata inficiranih HIV-om koji imaju visok rizik od pojave relapsa	-Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda kod pacijenata sa hroničnom supresijom imunskog sistema.
	-Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda kod pacijenata sa hroničnom supresijom imunskog sistema.
Genitalna kandidijaza	- Akutna vaginalna kandidijaza - Balanitis izazvan kandidom	150 mg	Pojedinačna doza
	- Lečenje i profilaksa rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje)	150 mg svakog trećeg dana do ukupno 3 doze (dan 1., 4. i 7.) a nakon toga doza održavanja od 150 mg jednom nedeljno	Doza održavanja: 6 meseci.
Dermatomikoze	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - infekcije izazvane kandidom	150 mg jednom nedeljno ili 50 mg jednom dnevno	2 do 4 nedelje, <i>tinea pedis</i> može zahtevati terapiju u trajanju do 6 nedelja.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg do 400 mg jednom nedeljno	1 do 3 nedelje
		50 mg jednom dnevno	2 do 4 nedelje
	- <i>tinea unguium</i> (onihomikoza)	150 mg jednom nedeljno	Lečenje treba da traje sve dok inficirani nokat ne bude zamenjen (dok ne izraste neinficirani nokat). Ponovno izrastanje noktiju na rukama obično traje 3 do 6 meseci, a na nogama 6 do 12 meseci. Međutim, brzina rasta noktiju može dosta da se razlikuje od osobe do osobe i može zavisiti od starosti osobe. Nakon uspešnog lečenja dugotrajnih hroničnih infekcija, nokti povremeno ostaju izobličeni.
Profilaksa infekcija kandidom kod pacijenata produženom neutropenijom		200 mg do 400 mg jednom dnevno	Lečenje treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti ga još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila premaši 1000 ćelija/mm ³ .

Posebne grupe populacije

Stariji pacijenti

Dozu treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti „Oštećenje funkcije bubrega“)

Oštećenje funkcije bubrega

Flukonazol se eliminiše urinom najvećim delom kao nepromenjena aktivna supstanca. Kod terapije pojedinačnom dozom nije potrebno prilagođavanje doze leka. Kod pacijenata (uključujući pedijatrijsku populaciju) sa oštećenjem funkcije bubrega koji će primati višestruke doze flukonazola, potrebno je primeniti inicijalnu dozu od 50 mg do 400 mg, na osnovu preporučene dnevne doze za indikaciju. Nakon ove inicijalne udarne doze, dnevna doza (na osnovu indikacije) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

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

Pacijenti koji su na hemodijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake hemodijalize; danima kada nema dijalize trebalo bi da dobijaju smanjene doze u zavisnosti od klirensa kreatinina.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre, zbog čega flukonazol treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijske populacije ne sme se premašiti maksimalna dnevna doza od 400 mg flukonazola.

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

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, videti doziranje u delu „Oštećenje funkcije bubrega“. Farmakokinetika flukonazola nije ispitana kod pedijatrijske populacije sa bubrežnom insuficijencijom (za „Novorođenčad rođenu u terminu“ koja često pokazuju primarnu renalnu nezrelost molimo vidite ispod).

Odojčad, mala deca i deca (starosti od 28 dana do 11 godina):

Indikacija	Doziranje	Preporuke
- Mukozna kandidijaza	Inicijalna doza: 6 mg/kg Naredne doze: 3 mg/kg dnevno	Inicijalna doza se može primeniti prvog dana radi bržeg postizanja ravnotežnih koncentracija
- Invazivna kandidijaza - Kriptokokni meningitis	Doza: 6 do 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Terapija održavanja u cilju sprečavanja relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece koja su pod visokim rizikom od ponovne pojave bolesti	Doza: 6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Profilaksa infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od obima i trajanja indukovane neutropenije (videti Doziranje kod odraslih)

Adolescenti (starosti od 12 do 17 godina):

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

Bezbednost i efikasnost primene flukonazola u indikaciji genitalne kandidijaze kod dece nije utvrđena. Trenutno dostupni bezbednosni podaci za ostale pedijatrijske populacije opisane su u odeljku 4.8. Ukoliko je terapija genitalne kandidijaze neophodna kod adolescenata (starosti od 12 do 17 godina), doziranje bi trebalo da bude isto kao i kod odraslih.

Novorođenčad rođena u terminu (starosti od 0 do 27 dana života)

Novorođenčad sporo izlučuje flukonazol. Postoji malo farmakokinetičkih podataka koji bi podržali ovo doziranje kod novorođenčadi rođenih u terminu (videti odeljak 5.2).

Starosna grupa	Doziranje	Preporuke
Novorođenčad rođena u terminu (od 0 do 14 dana starosti)	Istu dozu u mg/kg doza kao kod odojčadi i dece treba primeniti na svaka 72 sata	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg svaka 72 sata
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana starosti)	Istu dozu u mg/kg doza kao kod odojčadi i dece treba primeniti na svakih 48 sati	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg svakih 48 sati

Način primene

Lek Fluconal je namenjen za oralnu primenu.

Flukonazol se može primenjivati oralno ili putem intravenske infuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene, ili obrnuto, nema potrebe za promenom dnevne doze.

Lekar će propisati adekvatan farmaceutski oblik i jačinu leka u skladu sa starošću, telesnom težinom i dozom. Kapsule nisu pogodan farmaceutski oblik za primenu kod odojčadi i male dece. U navedenoj populaciji flukonazol u obliku oralnog rastvora je pogodniji za primenu, ukoliko je dostupan.

Kapsulu treba progutati celu, nezavisno od uzimanja hrane.

4.3. Kontraindikacije

Flukonazol se ne sme koristiti kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na flukonazol, druge azolne derivate ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tinea capitis

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije superioran u odnosu na grizeofulvin a ukupni stepen uspešnosti bio je manji od 20%. Zbog toga, flukonazol ne treba primenjivati u terapiji *tinea capitis*.

Kriptokokoza

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

Kandidijaza

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

Duboke endemske mikoze

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

Bubrežni sistem

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

Insuficijencija nadbubrežne žlezde

Poznato je da ketokonazol uzrokuje insuficijenciju nadbubrežne žlezde, pa bi se to moglo očekivati i za flukonazol, iako je retko zapaženo. Za insuficijenciju nadbubrežne žlezde povezanu sa istovremenom primenom prednizona, videti odeljak 4.5 (Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Hepatobilijarni sistem

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

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

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

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

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol izaziva produženje QT intervala inhibicijom ispravljajućih kalijumskih kanala (Ikr). Produženje QT intervala izazvano drugim lekovima (poput amiodarona) može biti pojačano inhibicijom P450(CYP)3A4 izoenzima. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsade de pointes* kod pacijenata koji su primali flukonazol. Ovi slučajevi uključivali su ozbiljno bolesne pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što su strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena. Pacijenti sa hipokalijemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno-ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsade de pointes*.

Lek Fluconal treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa predispozicijom aritmijskih stanja.

Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450(CYP)3A4 je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Halofantrin

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

Dermatološke reakcije

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

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

Preosetljivost

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

Citohrom P450

Flukonazol je umereni inhibitor enzima CYP2C9 i CYP3A4. Flukonazol je takođe i snažan inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene flukonazolom, koji su istovremeno lečeni lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP 3A4 (videti odeljak 4.5).

Terfenadin

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

Lek Fluconal sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima kao što su netolerancija na galaktozu, deficijencija laktaze ili malapsorpcija glukoze-galaktoze ne treba da primaju ovaj lek.

Lek Fluconal sadrže azo boje koje mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

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

Terfenadin: Ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koji su posledica produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili više značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i višim sa terfenadinom (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom potrebno je pažljivo pratiti.

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

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

Hinidin: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i hinidina može dovesti do

inhibicije metabolizma hinidina. Primena hinidina povezana je sa produženjem QT intervala i retko sa pojavom torsades de pointes. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak 4.3).

Eritromicin: Istovremena primena flukonazola i eritromicina potencijalno može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženi QT interval, torsade de pointes) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

Halofantrin: Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina potencijalno može povećati rizik od kardiotoksičnosti (produženi QT interval, torsade de pointes) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena lekova koja zahteva oprez:

Amiodaron: Istovremena primena flukonazola i amiodarona može izazvati produženje QT intervala. Potreban je oprez prilikom istovremene primene flukonazola i amiodarona, 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 dovela je do smanjenja PIK flukonazola za 25% i skratila poluvreme eliminacije flukonazola za 20%. Kod pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

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

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

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je umeren inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i 3A4. Takođe, flukonazol je snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povišenja koncentracija u plazmi drugih supstanci koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom. Stoga, ove kombinacije potrebno je primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola u vidu inhibicije enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).

Alfentanil: Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca, PIK10 alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagođavanje doze alfentanila može biti potrebno.

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

Amfotericin B: Istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa dala je sledeće rezultate: mali aditivni antigljivični efekat kod sistemske infekcije sa *C. albicans*, bez interakcije kod intrakranijalne infekcije sa *Cryptococcus neoformans*, i antagonizam ova

dva leka kod sistemske infekcije sa *A. fumigatus*. Klinički značaj rezultata dobijenih u ovim ispitivanjima nije poznat.

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

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

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

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

Celekoksib: Tokom istovremene terapije flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C_{max} i PIK celekoksiba porasle su, redom, za 68%, odnosno 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

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

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

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

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

Ivakaftor: prilikom istovremene primene sa lekom ivakaftor, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance*

regulator), izloženost ivakaftoru povećana je 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji umerenim CYP3A inhibitorima, kao što su flukonazol i eritromicin, preporučuje se smanjenje doze ivakaftora na 150 mg jednom dnevno.

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 ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija može se primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina, u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.

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

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

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

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

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

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

Fenitoin: Flukonazol inhibira hepatski metabolizam fenitoina. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski dovela je do povećanja PIK24 fenitoina za 75% i Cmin za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

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

Rifabutin: Flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja PIK

rifabutina za do 80%. Postoje izveštaji o uvećanju kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i rifabutin. Kod kombinovane terapije treba imati u vidu simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: Flukonazol povećava PIK i Cmax sakvinavira za, redom 50% i 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritoavirom nije ispitivana i možda je treba detaljnije ispitati. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

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

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

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

Tolvaptan: izloženost tolvaptanu je značajno povećana (vrednost PIK za 200%; Cmax za 80%) kada se tolvaptan, CYP3A4 supstrat, 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 uputstvu navedenom u odobrenom sažetku karakteristika ovog leka, a pacijenta treba često pratiti zbog bilo kakvih neželjenih dejstava povezanih sa tolvaptanom.

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

Vitamin A: Na osnovu izveštaja o slučaju jednog pacijenta koji je primao kombinovanu terapiju sa sve-transretinoinskom kiselinom (kiseli oblik vitamina A) i flukonazolom, došlo je do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om, u obliku pseudotumora *cerebri*, koji je nestao nakon prekida terapije flukonazolom. Ova kombinacija se može koristiti, ali treba imati u vidu incidenciju neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om.

Vorikonazol: (CYP2C9 i CYP3A4 inhibitor): Istovremena primena oralnog vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralnog flukonazola (400 mg 1. dana, a zatim 200 mg na svaka 24 sata tokom 4 dana) kod 8 zdravih ispitanika muškog pola dovela je do povećanja Cmax i PIK τ vorikonazola za prosečno, 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%), odnosno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat nisu utvrđene. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

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

Azitromicin: U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju na 18 zdravih dobrovoljaca

procenjavano je dejstvo jedne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jedne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Jedna opservaciona sudija je ukazala na povećan rizik od spontanih abortusa kod žena lečenih flukonazolom tokom prvog trimestra trudnoće.

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

Podaci dobijeni na osnovu primene kumulativne doze od ≤ 150 mg flukonazola kod nekoliko hiljada trudnica u prvom trimestru, nisu pokazali da postoji povećan ukupni rizik od razvoja malformacija kod fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohortnoj studiji, izloženost oralnom flukonazolu tokom prvog trimestra je bila povezana sa malim povećanjem rizika od malformacija mišićno-koštanog sistema, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama od ≤ 450 mg u poređenju sa ženama lečenim topikalnim azolima, i do približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama većim od 450mg. Prilagodjena vrednost relativnog rizika bila je 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 veće od 450 mg flukonazola.

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

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

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

Dojenje

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

Fertilitet

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije flukonazolom sa sledećom učestalošću: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Anemija
	Retko	Agranulocitoza, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Smanjen apetit
	Retko	Hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica, pospanost
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Povremeno	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj čula ukusa
	Retko	Tremor
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Retko	<i>Torsade de pointes</i> (videti odeljak 4.4.), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4.)
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, dijareja, mučnina, povraćanje
	Povremeno	Konstipacija, dispepsija, flatulencija, suva usta
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Porast koncentracije alalnin aminotransferaze (videti odeljak 4.4.), porast koncentracije aspartat aminotransferaze (videti odeljak 4.4.), porast koncentracije alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4.)
	Povremeno	Holestaza (videti odeljak 4.4.), žutica (videti odeljak 4.4.), porast bilirubina (videti odeljak 4.4.)
	Retko	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4.), hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4.), hepatitis (videti odeljak 4.4.), hepatocelularna oštećenja (videti odeljak 4.4.)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip (videti odeljak 4.4.)
	Povremeno	Erupcija izazvana lekom* (videti odeljak 4.4.), urtikarija (videti odeljak 4.4.), pruritus, pojačano znojenje
	Retko	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4.), Stevens-Johnson-ov sindrom (videti

		odeljak 4.4.), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4.), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija
	Nepoznata učestalost	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Mijalgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Zamor, slabost, astenija, groznica

*Uključujući fiksnu erupciju na koži

Pedijatrijska populacija

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

Sažetak bezbedonosnog profila

Prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje su povezane sa primenom flukonazola (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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antimikotici za sistemsku primenu, derivati triazola

ATC šifra: J02AC01

Mehanizam dejstva

Flukonazol je antimikotik iz grupe triazola. Njegov primarni mehanizam dejstva zasniva se na inhibiciji fungalne demetilacije 14-alfa-lanosterola posredovane citohromom P-450, neophodnom koraku u fungalnoj biosintezi ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola u ćelijskoj membrani gljivica i može biti odgovorno za antigljivično delovanje flukonazola. Pokazano je da je flukonazol selektivniji za fungalne citohrom P-450 enzime u odnosu na različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

Pokazano je da primena flukonazola u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 28 dana ne utiče na koncentracije testosterona u plazmi muškaraca, niti na koncentracije steroida u plazmi žena u reproduktivnom periodu.

Flukonazol u dozi od 200 mg do 400 mg dnevno nema klinički značajan uticaj na nivoe endogenih steroida ili na odgovor stimulisan ACTH kod zdravih dobrovoljaca muškog pola. Ispitivanja interakcije sa antipirinom ukazuju da pojedinačne ili višestruke doze flukonazola od 50 mg ne utiču na njegov metabolizam.

Osetljivost *in vitro*

In vitro, flukonazol ispoljava antigljivičnu aktivnost protiv većine klinički čestih *Candida* vrsta (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

C. krusei je suštinski otporan na flukonazol. Populacija *C. glabrata* divljeg tipa srednje je osetljiva (I) na flukonazol. MIC i epidemiološka granična vrednost (ECOFF) flukonazola za *C. Guilliermondii* veći su nego za *C. albicans*. Nedavno nastajuća vrsta *C. auris* nastoji biti relativno otporna na flukonazol.

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

FK/FD (farmakokinetički/farmakodinamski) odnos

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

Mehanizmi rezistencije

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

U obično 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.

Postoje izveštaji o pojavi superinfekcije sa *Candida species* koje nisu *C. albicans* koje često imaju inherentno smanjenu osetljivost (*C. glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Ovakve infekcije mogu zahtevati alternativnu antifungalnu terapiju.

Mehanizmi rezistencije nisu u potpunosti razjašnjeni kod nekih suštinski otpornih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) vrsta *Candida*.

Granične vrednosti (prema EUCAST)

Na osnovu analize FK/FD podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti – podkomitet za ispitivanje antigljivične osetljivosti) je odredio granične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (*EUCAST Fluconazole rational document (2020) – version3*; EUCAST-AFST Tablice graničnih vrednosti za interpretaciju MIK, verzija 10.0, validne od 2020-02-04). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu FK/FD podataka i ne zavise od MIK distribucije za specifične vrste, i granične

vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje se najčešće vezuju za infekciju kod ljudi. Ove granične vrednosti su date u dole navedenoj tabeli:

Antimikotik		Granične vrednosti koncentracija u zavisnosti od vrste (O≤/R>)					Granične vrednosti koncentracija nevezane za vrstu ^A (O≤/R>) u mg/L
	<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

O=osetljiv, R=rezistentan

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

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

* = Celi soj *C. glabrata* je u I kategoriji. MIC protiv *C. glabrata* treba tumačiti kao rezistentne kada su iznad 16 mg/L. Osetljiva kategorija (≤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 osobine flukonazola su slične bez obzira da li se primenjuje oralno ili intravenski.

Resorpcija

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

Distribucija

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

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

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

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

Biotransformacija

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

Izlučivanje

Poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme iznosi oko 30 časova. Glavni put izlučivanja je preko bubrega. U urinu se pojavljuje približno 80% unete doze u obliku nepromenjenog leka. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema podataka o metabolitima u cirkulaciji. Dugo poluvreme eliminacije iz plazme daje osnovu za terapiju jednom dozom u slučajevima vaginalne kandidijaze jednom dnevno i jednom nedeljno za sve druge indikacije.

Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

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

Farmakokinetika 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 sluznice.

Farmakokinetika kod dece

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

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

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

Farmakokinetika kod starijih osoba

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Kancerogenost

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

Mutagenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Fluconal, 50 mg, kapsula, tvrda:

- Laktoza, monohidrat;
- Skrob, preželatinizovan;

- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Magnezijum-stearat;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Tvrdi želatinski kapsuli; (kapa: Light orange op.; Titan dioksid E171 (C.I. 77891); Sunset yellow E110 (C.I. 15985); telo: White op.; Titan dioksid E171 (C.I. 77891)).

Fluconal, 150 mg, kapsula, tvrda:

- Laktoza, monohidrat;
- Skrob, preželatinizovan;
- Silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;
- Magnezijum-stearat;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Tvrdi želatinski kapsuli; (kapa: Std. orange op.; titan dioksid E171 (C.I. 77891); Sunset yellow E110 (C.I. 15985); Ponceau 4R E124 (C.I. 16255); telo: White op.; titan dioksid E171 (C.I.77891)).

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Proizvod ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Fluconal 50 mg kapsula tvrda

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC/Al) sa 7 kapsula, tvrdih . Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 blisterom (ukupno 7 kapsula, tvrdih) I Uputstvo za lek.

Fluconal 150 mg kapsula tvrda

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC/Al) sa 1 kapsulom, tvrdom od 150 mg flukonazola. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 1 kapsula, tvrda) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b.
26300 Vršac
Republika Srbija

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Fluconal kapsula, tvrda 50 mg, 7 x 50 mg: 515-01-02162-19-001

Fluconal kapsula, tvrda 150 mg, 1 x 150 mg: 515-01-02478-19-001

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

Datum prve dozvole:

Fluconal kapsula, tvrda 50 mg, 7 x 50 mg 02.07.2004.

Fluconal kapsula, tvrda 150 mg, 1 x 150 mg 02.07.2004.

Datum poslednje obnove dozvole:

Fluconal kapsula, tvrda 50 mg, 7 x 50 mg: 26.05.2020.

Fluconal kapsula, tvrda 150 mg, 1 x 150 mg: 26.05.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.