

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Svakih 50 ml otopine za infuziju sadrži 100 mg flukonazola.  
Svakih 100 ml otopine za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.  
Svakih 200 ml otopine za infuziju sadrži 400 mg flukonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za infuziju sadrži 9 mg natrijevog klorida (što odgovara 0,154 mmola natrija) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju je indiciran za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 5.1.):

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju je u odraslih bolesnika indiciran za liječenje:

- kriptokoknog meningitisa (vidjeti dio 4.4.)
- kokcidioidomikoze (vidjeti dio 4.4.)
- invazivne kandidijaze
- kandidijaze sluznica, uključujući kandidijazu usta i ždrijela, kandidijazu jednjaka, kandiduriju i kroničnu mukokutanu kandidijazu
- kronične oralne atrofične kandidijaze (povezane sa zubnim protezama) ako nisu dovoljni higijena zuba ili lokalno liječenje

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju je u odraslih bolesnika indiciran za profilaktičku primjenu:

- za sprječavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u bolesnika s visokim rizikom od recidiva
- za sprječavanje ponovne pojave kandidijaze usta, ždrijela ili jednjaka u bolesnika zaraženih virusom HIV-a s visokim rizikom od recidiva

- za sprječavanje infekcija kandidom u bolesnika s dugotrajnom neutropenijom (npr. u bolesnika s hematološkim malignim bolestima koji primaju kemoterapiju ili primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica (vidi dio 5.1.)).

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju je indiciran u liječenju terminske novorođenčadi, dojenčadi, male djece, djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina.

Flukonazol Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju se primjenjuje za liječenje kandidijaze sluznica (kandidijaze usta i ždrijela, kandidijaze jednjaka), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i za sprečavanje infekcija kandidom u imunokompromitiranih bolesnika. Flukonazol Kabi se može koristiti kao terapija održavanja za sprječavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u djece s visokim rizikom od recidiva (vidjeti dio 4.4.).

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

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antifungalnih lijekova.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Dozu treba odrediti prema prirodi i težini gljivične infekcije. Liječenje infekcija koje zahtijevaju primjenu višekratnih doza treba nastaviti sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Nedovoljno dugo vrijeme liječenja može dovesti do ponovne pojave aktivne infekcije.

### *Odrasli*

Indikacije		Doziranje	Trajanje liječenja
<b>Kriptokokoza</b>	- liječenje kriptokoknog meningitisa	Udarne doza: 400 mg prvi dan Sljedeće doze: 200 mg do 400 mg jednom dnevno	Obično najmanje 6 do 8 tjedana. U po život opasnim infekcijama dnevnu se dozu može povećati na 800 mg
	- terapija održavanja radi sprječavanja ponovne pojave kriptokoknog meningitisa u bolesnika s visokim rizikom od recidiva	200 mg jednom dnevno	Neograničeno vrijeme u dozi od 200 mg dnevno.
<b>Kokcidioidomikoza</b>		200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 do 24 mjeseca ili dulje, ovisno o bolesniku. Za neke infekcije, osobito ako su zahvaćene moždane ovojnice, može se razmotriti doza od 800 mg dnevno.
<b>Invazivna kandidijaza</b>		Udarne doza: 800 mg prvog dana. Sljedeće doze: 400 mg jednom dnevno	Općenito je preporučeno trajanje liječenja kandidemije još 2 tjedna nakon prvih negativnih nalaza hemokulture i prestanka znakova i simptoma kandidemije.
<b>Liječenje kandidijaze sluznice</b>	- kandidijaza usta i ždrijela	Udarne doza: 200 mg do 400 mg	7. do 21. dan (dok kandidijaza usta i ždrijela ne uđe u

		prvog dana. Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	remisiju). Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	- kandidijaza jednjaka	Udarana doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	14 do 30 dana (dok kandidijaza jednjaka ne uđe u remisiju). Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	- kandidurijska	200 mg do 400 mg jednom dnevno	7 do 21 dan. Liječenje može trajati dulje u bolesnika s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava.
	- kronična atrofična kandidijaza	50 mg jednom dnevno	14 dana
	- kronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jednom dnevno	Do 28 dana. Dulje liječenje ovisi o težini infekcije te postojećem oštećenju i infekciji imunološkog sustava.
<b>Prevenција ponovne pojave kandidijaze sluznica u bolesnika zaraženih virusom HIV-a s visokim rizikom od recidiva</b>	- kandidijaza usta i ždrijela	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta tjedno	Neograničeno vrijeme za bolesnike s kroničnom supresijom imunološkog sustava.
	- kandidijaza jednjaka	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta tjedno	Neograničeno vrijeme za bolesnike s kroničnom supresijom imunološkog sustava.
<b>Profilaksa infekcija kandidom</b>		200 mg do 400 mg jednom dnevno	Liječenje treba započeti nekoliko dana prije predviđene pojave neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, kad broj neutrofila naraste iznad 1000 stanica po mm <sup>3</sup> .

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Doziranje treba prilagoditi prema bubrežnoj funkciji (vidjeti "Oštećenje funkcije bubrega")

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Flukonazol Kabi se uglavnom izlučuje putem mokraće kao nepromijenjena djelatna tvar. Kod liječenja jednokratnom dozom nije potrebna prilagodba doziranja. U bolesnika (uključujući pedijatrijsku populaciju) s oštećenjem funkcije bubrega koji će primati višekratne doze flukonazola, potrebno je primijeniti početnu dozu od 50 mg do 400 mg, ovisno o preporučenoj dnevnoj dozi za određenu indikaciju. Nakon te početne udarne doze, dnevna se doza (prema indikaciji) treba odrediti prema sljedećoj tablici:

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

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

U pedijatrijskoj se populaciji ne smije prekoračiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

Kao kod sličnih infekcija u odraslih, trajanje liječenja ovisi o kliničkom i mikološkom odgovoru. Flukonazol Kabi se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi.

Doziranje kod pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti u odlomku "Oštećenje funkcije bubrega". Nije ispitivana farmakokinetika flukonazola u pedijatrijskoj populaciji s insuficijencijom bubrega (za "terminsku novorođenčad" koja često ima primarnu nezrelost bubrega, vidjeti niže u tekstu).

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

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

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

Liječnik koji propisuje lijek mora procijeniti koje je doziranje (za odrasle ili za djecu) najprikladnije, ovisno o tjelesnoj masi i pubertetskom razvoju. Klinički podaci ukazuju na to da djeca imaju viši klirens flukonazola nego odrasle osobe. Doze od 100, 200 i 400 mg u odraslih odgovaraju dozama od 3, 6 i 12 mg/kg u djece kako bi se postigla usporediva sistemska izloženost.

#### *Terminska novorođenčad (0 do 27 dana):*

Novorođenčad sporo izlučuje flukonazol.

Malo je farmakokinetičkih podataka koji bi poduprli ovo doziranje u terminske novorođenčadi (vidjeti dio 5.2.).

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

#### Način primjene

Flukonazol Kabi se primjenjuje intravenskom infuzijom (otopina za infuziju).

Infuzija se treba primjenjivati u venu brzinom koja ne prelazi 10 ml/min. U sastavu lijeka Flukonazol Kabi je 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za infuziju (9 mg/ml); svakih 200 mg (bočica 100 ml) sadrži 15 mmola Na<sup>+</sup> i 15 mmola Cl<sup>-</sup>. Kako je Flukonazol Kabi dostupan u obliku razrijeđene otopine natrijevog klorida, u bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom natrija ili tekućine, potreban je oprez s obzirom na brzinu primjene.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, srodne azolne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Na temelju rezultata ispitivanja interakcije kod primjene višekratnih doza, kontraindicirana je istodobna primjena terfenadina u bolesnika koji primaju Flukonazol Kabi u višekratnim dozama od 400 mg ili više na dan. U bolesnika koji primaju flukonazol kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 citokroma P450, kao što su cisaprid, astemizol, pimoqid, kinidin i eritromicin (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Tinea capitis

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

#### Kriptokokoza

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti flukonazola u liječenju kriptokokoze na drugim mjestima (npr. plućna i kožna kriptokokoza), zbog čega ne postoje preporuke za doziranje.

#### Duboka endemska mikoza

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Poznato je da ketokonazol uzrokuje insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, te se ta tvrdnja, iako rijetko, može primijeniti i na flukonazol.

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je povezana s istodobnim liječenjem s prednisonom je opisana u dijelu 4.5.

### Sustav jetre i žuči

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

Flukonazol Kabi je povezan s rijetkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući smrtnu ishodu, prvenstveno u bolesnika s ozbiljnim osnovnim bolestima. U slučajevima hepatotoksičnosti povezane s flukonazolom nije opažena izravna povezanost s ukupnom dnevnom dozom, trajanjem liječenja, spolom niti dobi bolesnika. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom obično je reverzibilna nakon prekida terapije.

Bolesnike u kojih tijekom liječenja flukonazolom dođe do poremećaja vrijednosti testova jetrene funkcije treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ozbiljnijeg oštećenja jetre. Bolesnika treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljno oštećenje jetre (izrazita astenija, anoreksija, stalna mučnina, povraćanje i žutica). Liječenje flukonazolom mora se odmah prekinuti, a bolesnik se mora javiti liječniku.

### Kardiovaskularni sustav

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

Flukonazol Kabi se mora primjenjivati uz oprez bolesnicima koji su u takvim potencijalno proaritmijским stanjima.

Kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem citokroma P450 (CYP) 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

### Halofantrin

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

### Dermatološke reakcije

Tijekom liječenja flukonazolom rijetko su se razvile ekfolijativne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Bolesnici s AIDS-om skloniji su razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lijekove. Ako se osip, koji bi se mogao pripisati primjeni flukonazola, pojavi u bolesnika koji se liječe zbog površinske gljivične infekcije, treba prekinuti daljnje liječenje ovim lijekom. Ako se osip pojavi u bolesnika s invazivnom/sistemskom gljivičnom infekcijom, treba ih pažljivo nadzirati te prekinuti liječenje flukonazolom ako se razviju bulozne lezije ili multififormni eritem.

### Preosjetljivost

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaksije (vidjeti dio 4.3.).

#### Citokrom P450

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

#### Terfenadin

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

#### Kandidijaza

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

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 177/354/708 mg natrija po 50/100/200 ml, što odgovara 8,85/17,7/35,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu i smatra se visokim sadržajem natrija.

Maksimalna dnevna doza ovog lijeka jednaka je 71% maksimalnog dnevnog unosa natrija koji preporučuje SZO.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Istodobna primjena sljedećih lijekova je kontraindicirana:*

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

Terfenadin: Provedena su ispitivanja interakcija zbog pojave ozbiljnih srčanih disritmija kao posljedice produljenja QTc-intervalu u bolesnika koji su primali druge antimikotike iz skupine azola zajedno s terfenadinom. U jednom ispitivanju flukonazol u dnevnoj dozi od 200 mg nije izazvao produljenje QTc intervalu. Drugo ispitivanje s dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol u dozama od 400 mg ili više na dan značajno povećava koncentraciju terfenadina u plazmi kad se uzimaju istodobno. Primjena flukonazola u dozi od 400 mg ili većoj u kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Istodobnu primjenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno s terfenadinom treba pažljivo nadzirati.

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

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



Kinidin: Iako nisu provedena ispitivanja *in vitro* niti *in vivo*, istodobna primjena flukonazola s kinidinom može imati za posljedicu inhibiciju metabolizma kinidina. Primjena kinidina povezana je s produljenjem QT-intervalu i rijetkim pojavama *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

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

Istodobna primjena sljedećih lijekova ne može se preporučiti:

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

Istodobna primjena kod koje je potreban oprez:

Amiodaron: Istodobna primjena flukonazola s amiodaronom može povećati produljenje QT-intervalu. Potreban je oprez kod istodobne primjene flukonazola i amiodarona, osobito s visokom dozom flukonazola (800 mg).

Istodobna primjena sljedećih lijekova zahtijeva oprez i prilagodbu doze:

Učinak drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin: Istodobna primjena flukonazola i rifampicina smanjila je AUC flukonazola za 25% i skratila njegov poluvijek za 20%. U bolesnika koji istodobno primaju rifampicin, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Ispitivanja interakcija pokazala su da nema klinički značajnog poremećaja apsorpcije flukonazola nakon njegove oralne primjene istodobno s hranom, cimetidinom i antacidima kao niti nakon ozračivanja cijelog tijela zbog transplantacije koštane srži.

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

Učinak flukonazola na druge lijekove

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

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

Može biti potrebna prilagodba doze alfentanila.



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

**Amfotericin B:** Istodobna primjena flukonazola i amfotericina B u inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa pokazala je sljedeće rezultate: slab dodatni antifungalni učinak u sistemskim infekcijama s *C. albicans*, izostanak interakcije kod intrakranijalne infekcije s *Cryptococcus neoformans* te antagonizam dvaju lijekova u sistemskim infekcijama s *A. fumigatus*. Klinički značaj rezultata dobivenih u ovom ispitivanju nije poznat.

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

**Benzodiazepini (kratkog djelovanja), npr. midazolam, triazolam:** Nakon peroralne primjene midazolama, flukonazol je značajno povećao koncentracije midazolama i pojačao psihomotorne učinke. Istodobna oralna primjena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama dovela je do povećanja AUC midazolama 3,7 puta i produljenja njegova poluvijeka za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno primijenjen zajedno s triazolamom 0,25 mg oralno, povećao je AUC triazolama 4,4 puta te 2,3 puta produljio njegov poluvijek. Opaženi su pojačani i produljeni učinci triazolama kod istodobnog liječenja s flukonazolom. Ako je u bolesnika liječenih flukonazolom neophodna istodobna terapija benzodiazepinom, treba razmotriti smanjivanje doze benzodiazepina, a bolesnike treba pomno nadzirati.

**Karbamazepin:** Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina te je zabilježen porast koncentracije karbamazepina u serumu za 30%. Postoji rizik za razvoj toksičnosti karbamazepina. Ovisno o izmjerenoj koncentraciji, odnosno učinku, može biti potrebna prilagodba doze karbamazepina.

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

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

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

**Fentanil:** Zabilježen je jedan slučaj smrtonosnog trovanja fentanilom kao posljedica moguće interakcije fentanila i flukonazola. U zdravih se dobrovoljaca pokazalo da je flukonazol značajno odgodio eliminaciju fentanila. Povišena koncentracija fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg rizika od respiratorne depresije. Može biti potrebna prilagodba doze fentanila.

**Inhibitori HMG KoA reduktaze:** Povećava se rizik od miopatije i rabdomiolize (ovisno o dozi) kad se flukonazol primjenjuje zajedno s inhibitorima HMG-KoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao atorvastatin i simvastatin ili putem CYP2C9, kao fluvastatin (smanjeni metabolizam statina u jetri). Ako je istodobno liječenje neophodno, bolesnika treba nadzirati kako bi se uočili

simptomi miopatije i rabdomiolize, a treba kontrolirati vrijednosti kreatin kinaze. Liječenje inhibitorima HMG-KoA reduktaze mora se prekinuti ako se uoči izrazit porast razine kreatin kinaze ili se dijagnosticira ili posumnja na miopatiju, odnosno rabdomiolizu. Niže doze inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu biti potrebne prema uputama u informacijama o propisivanju statina.

Ibrutinib: Umjereni inhibitori CYP3A4 poput flukonazola povećavaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi i mogu povećati rizik od toksičnosti. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno (dvije kapsule) za vrijeme trajanja primjene inhibitora i osigurati pomno kliničko praćenje.

Ivakaftor (sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima iz iste terapijske skupine): Istodobna primjena s ivakaftorom, pojačivačem transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Potrebno je smanjiti dozu ivakaftora (samog ili u kombinaciji) prema uputama u informacijama o propisivanju ivakaftora (samog ili kombiniranog).

Olaparib: Umjereni inhibitori CYP3A4 poput flukonazola povećavaju koncentracije olapariba u plazmi; istodobna primjena se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je ograničiti dozu olapariba na 200 mg dvaput dnevno.

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

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

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

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

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

Losartan: Flukonazol inhibira metabolizam losartana u njegov aktivni metabolit (E-31 74), koji je odgovoran za najveći dio antagonističkog djelovanja na receptore angiotenzina II, do kojeg dolazi tijekom liječenja losartanom. Bolesnicima treba kontinuirano kontrolirati krvni tlak.

Lurasidon: Umjereni inhibitori CYP3A4 kao što je flukonazol mogu povećati koncentracije lurasidona u plazmi. Ako je istovremeno primjena se ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu lurasidona prema informacijama o propisivanju lurasidona.

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi:  $C_{max}$  flurbiprofena povećan je za 23%, a AUC za 81%, kad je primijenjen zajedno s flukonazolom, u odnosu na primjenu samog flurbiprofena. Slično tome, kad je flukonazol primijenjen zajedno s racemičnim ibuprofenom (400 mg),  $C_{max}$  farmakološki aktivnog

izomera [S-(+)-ibuprofen] povećan je za 15%, a AUC za 82% u usporedbi s primjenom samog racemičnog ibuprofena.

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

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

**Prednizon:** Zabilježen je slučaj bolesnika s transplantiranom jetrom koji je liječen prednizonom i koji je razvio akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde nakon prekida tromjesečne terapije flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid primjene flukonazola uzrokovao pojačanu aktivnost CYP3A4, što je dovelo do povećanog metabolizma prednizona. Bolesnike koji se dugotrajno liječe flukonazolom i prednizonom treba pažljivo nadzirati zbog moguće insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde nakon prestanka primjene flukonazola.

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

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

**Derivati sulfonilureje:** Pokazalo se da flukonazol u zdravih dobrovoljaca produljuje serumski poluvijek istodobno primijenjenih oralnih derivata sulfonilureje (npr. klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Tijekom istodobne primjene preporučuju se česte kontrole glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze derivata sulfonilureje.

**Teofilin:** U placebo kontroliranom ispitivanju interakcije, primjena 200 mg flukonazola tijekom 14 dana uzrokovala je 18%-tno smanjenje prosječne brzine klirensa teofilina iz plazme. Bolesnike koji primaju visoke doze teofilina ili koji inače imaju povećan rizik za toksičnost teofilina, treba pratiti tijekom liječenja flukonazolom zbog moguće teofilinske toksičnosti. Ako se pojave znakovi toksičnosti, terapiju treba modificirati.

**Tofacitinib:** Izloženost tofacitinibu se povećava kada se tofacitinib daje istodobno s lijekovima koji dovode do umjerene inhibicije CYP3A4 i do jake inhibicije CYP2C19 (npr. flukonazol). Stoga se preporučuje smanjenje doza tofacitiniba do 5 mg jednom dnevno kada se kombinira s tim lijekovima.

**Tolvaptan:** Izloženost tolvaptanu je značajno povećana (200% AUC; 80%  $C_{max}$ ) kada je tolvaptan, supstrat CYP3A4, primijenjen istodobno s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, s rizikom od značajnog povećanja nuspojava, posebno značajne diureze, dehidracije i akutnog zatajenja funkcije bubrega. U slučaju istodobne primjene, dozu tolvaptana je potrebno smanjiti prema uputama u informacijama o propisivanju tolvaptana, a bolesnika je potrebno često nadzirati zbog bilo kakvih nuspojava povezanih s tolvaptanom.

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

**Vitamin A:** Zabilježen je slučaj jednog bolesnika koji je primao kombiniranu terapiju sve-trans-retinskom kiselinom (kiselinski oblik vitamina A) i flukonazolom, razvili su se neželjeni učinci vezani za središnji živčani sustav, kao pseudotumor *cerebri*, koji su nestali nakon prekida liječenja flukonazolom. Ova se kombinacija može koristiti, ali treba imati na umu neželjene učinke na središnji živčani sustav.

**Vorikonazol** (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4): Istodobna oralna primjena vorikonazola (400 mg svakih 12 sati jedan dan, a zatim 200 mg svakih 12 sati tijekom dva i pol dana) i flukonazola (400 mg prvog dana, a zatim 200 mg svaka 24 sata tijekom četiri dana) u 8 zdravih muških ispitanika dovela je do povećanja  $C_{max}$  vorikonazola za prosječno 57% (90% CI: 20%, 107%) te povećanja  $AUC_{\tau}$  vorikonazola za prosječno 79% (90% CI: 40%, 128%). Nije ustanovljeno koja bi umanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola eliminirala taj učinak. Preporučuje se praćenje kako bi se uočile moguće nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje odmah nakon flukonazola.

**Zidovudin:** Flukonazol povećava  $C_{max}$  zidovudina za 84%, a AUC za 74%, zbog približno 45%-tnog smanjenja klirensa oralno primijenjenog zidovudina. Nakon kombinirane primjene s flukonazolom produljen je i poluvijek zidovudina za približno 128%. Bolesnike koji primaju ovu kombinaciju treba nadzirati zbog mogućeg razvoja nuspojava povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti sniženje doze zidovudina.

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

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

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene u reproduktivnoj dobi

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

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

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

### Trudnoća

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

Podaci dobiveni od nekoliko tisuća trudnica liječenih kumulativnom dozom od  $\leq 150$  mg flukonazola, primijenjenom u prvom tromjesečju, nisu pokazali povećanje ukupnog rizika od pojave malformacija kod fetusa. U jednom velikom opservacijskom kohortnom ispitivanju izlaganje peroralno primijenjenom flukonazolu u prvom tromjesečju bilo je povezano s malim povećanim rizikom od mišićno-koštanih malformacija, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama  $\leq 450$  mg, u usporedbi sa ženama liječenim topikalnim azolima i približno 4

dotatna slučaja na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama većim od 450 mg. Prilagođen relativni rizik iznosio je 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralno primijenjenog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

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

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

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

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

#### Dojenje

Flukonazol se izlučuje u majčino mlijeko i postiže slične koncentracije kao u plazmi (vidjeti dio 5.2). Dojenje se može nastaviti ako je primijenjena jednokratna doza od 150 mg flukonazola. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primjene ili nakon primjene visoke doze flukonazola. Osim koristi dojenja za razvoj i zdravlje, treba uzeti u obzir i kliničku potrebu majke za lijekom Flukonazol Kabi i sve moguće štetne učinke koje na dojenče može imati lijek Flukonazol Kabi ili postojeća bolest majke.

#### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka flukonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na moguću omaglicu ili konvulzije (vidjeti dio 4.8.) dok primaju Flukonazol Kabi te im savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima ako nastupi neki od tih simptoma.

### **4.8 Nuspojave**

#### *Sažetak sigurnosnog profila*

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

Najčešće zabilježene nuspojave ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) su glavobolja, bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi i osip.

Navedene nuspojave opažene su i zabilježene tijekom liječenja s flukonazolom, sa sljedećom učestalošću:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).



<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit	Hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
Psihijatrijski poremećaji		Somnolencija, Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, omaglica, promjena okusa	Tremor	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Srčani poremećaji			<i>Torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.), produljenje QT-intervalu (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, povraćanje, proljev, mučnina	Konstipacija, dispepsija, flatulencija, suha usta		
Poremećaji jetre i žuči	Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (vidjeti dio 4.4.), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (vidjeti dio 4.4.), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (vidjeti dio 4.4.)	Kolestaza (vidjeti dio 4.4.) žutica (vidjeti dio 4.4.), povišene vrijednosti bilirubina (vidjeti dio 4.4.)	Zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.), hepatocelularna nekroza (vidjeti dio 4.4.), hepatitis (vidjeti dio 4.4.), hepatocelularno oštećenje (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (vidjeti dio 4.4.)	Kožna reakcija na lijek* (vidjeti dio 4.4.), urtikarija (vidjeti dio 4.4.), svrbež, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.), Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4.), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (vidjeti dio 4.4.), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mijalgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, malaksalost, astenija, vrućica		

\* uključujući fiksnu erupciju na lijek

#### Pedijatrijska populacija

Vrsta i incidencija nuspojava i poremećaja u laboratorijskim nalazima zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji su usporedivi s onima zabilježenima u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

### **4.9 Predoziranje**

Postoje izvješća o predoziranju s flukonazolom. Zabilježene su halucinacije istodobno s paranoidnim ponašanjem.

U slučaju predoziranja može biti primjereno simptomatsko liječenje (uz suportivne mjere i lavažu želuca ako je potrebno).

Budući da se flukonazol uglavnom izlučuje urinom, forsirana volumna diureza vjerojatno će povećati brzinu eliminacije. Trosatna hemodijaliza smanjuje razinu u plazmi za otprilike 50%.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

Flukonazol pripada skupini triazolnih antifungalnih lijekova. Primarni način djelovanja je inhibicija demetilacije 14-alfa lanosterola, posredovane fungalnim citokromom P450, što je neophodan korak za biosintezu fungalnog ergosterola. Akumulacija 14-alfa-metil sterola u korelaciji je s naknadnim gubitkom ergosterola u staničnoj membrani gljivice te bi mogla biti odgovorna za antifungalno djelovanje flukonazola. Flukonazol se pokazao selektivnijim za enzime citokroma P450 u gljivica nego za razne sustave enzima citokroma P450 u sisavaca.

Pokazalo se da primjena 50 mg flukonazola na dan tijekom najdulje 28 dana ne utječe na koncentracije testosterona u plazmi u muškaraca niti na koncentracije steroida u žena reproduktivne dobi.

Flukonazol u dozi od 200-400 mg na dan nije imao klinički značajan učinak na razine endogenih steroida kao ni na odgovor na stimulaciju ACTH-om u zdravih muških dobrovoljaca. Ispitivanja interakcije s antipirinom ukazuju da jednokratne ili višekratne doze flukonazola od 50 mg ne utječu na njegov metabolizam.

#### Osjetljivost *in vitro*



*In vitro*, flukonazol pokazuje antifungalno djelovanje protiv većine u kliničkoj praksi čestih vrsta roda *Candida* (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje smanjenu osjetljivost na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentni na flukonazol. MIC i epidemiološka granična vrijednost (ECOFF) flukonazola za *C. Gilliermondii* su veći nego kod *C. albicans*.

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

#### PK/PD odnos

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

#### Mehanizmi rezistencije

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

U obično osjetljivih vrsta *Candida*, najčešći mehanizam rezistencije uključuje ciljane enzime azola koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistencija može biti uzrokovana mutacijom, povećanom proizvodnjom enzima, mehanizmima izbacivanja (efluksa) lijeka ili razvojem kompenzacijskih putova.

Zabilježene su superinfekcije drugim vrstama *Candida* osim *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osjetljivost (*C. Glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Takve infekcije mogu zahtijevati primjenu druge antifungalne terapije. Mehanizmi rezistencije nisu u potpunosti razjašnjeni u nekim intrinzično rezistentnim (*C. krusei*) ili novo identificiranim (*C. auris*) vrstama *Candida*.

#### Granične vrijednosti (prema EUCAST-u)

Na temelju analize farmakokinetičkih/farmakodinamičkih (PK/PD) podataka, osjetljivosti *in vitro* te kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (engl European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ustanovio je sljedeće granične vrijednosti za flukonazol za vrste roda *Candida* (EUCAST Flukonazol rational document (2020) - verzija 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, verzija 10.0, vrijedi od 2020-02-04). One su podijeljene na granične vrijednosti nevezane za vrstu, koje su određene uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji MIC-a za specifične vrste i na granične vrijednosti specifične za vrstu, za one vrste koje su najčešći uzročnici infekcija u ljudi. Te su granične vrijednosti navedene u sljedećoj tablici:

Antifungalni lijek	Granične vrijednosti specifične za vrstu (S≤/R>) u mg/l						Granične vrijednosti nevezane za vrstu <sup>A</sup> S≤/R> u mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	

Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4
------------	-----	-----	-----------	----	-----	-----	-----

S = osjetljiv, R = rezistentan

A = Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji MIC-a za specifične vrste. One se koriste samo za vrste koje nemaju specifične granične vrijednosti.

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

\* = Cjelokupna vrsta *C. glabrata* spada u I kategoriju. MIC za vrstu *C. glabrata* je potrebno interpretirati kao rezistentan kada mu je vrijednost iznad 16 mg/l. Kategorija osjetljiv ( $\leq 0,001$  mg/l) služi kako bi se izbjegla kriva klasifikacija „I“ sojeva u „S“ sojeve. I – osjetljiv, povećana izloženost: Mikroorganizam je kategoriziran kao osjetljiv, povećana izloženost kada postoji velika vjerojatnost terapijskog uspjeha jer se izloženost sredstvu povećava prilagodbom režima doziranja ili njegovom koncentracijom na mjestu infekcija.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva flukonazola slična su nakon intravenske i primjene kroz usta.

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Prividni volumen distribucije približno je jednak ukupnom volumenu vode u organizmu. Vežanje na proteine plazme je slabo (11-12%).

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

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

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

Dugo poluvrijeme eliminacije omogućuje liječenje vaginalne kandidijaze jednokratnom dozom, jedanput dnevno, odnosno jedanput tjedno za druge indikacije.

#### Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

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

#### Farmakokinetika tijekom dojenja

U ispitivanju farmakokinetike u deset dojilja koje su privremeno ili trajno prestale dojiti svoju dojenčad, procjenjivala se koncentracija flukonazola u plazmi i mlijeku tijekom 48 sati nakon jedne doze flukonazola od 150 mg. Flukonazol je otkriven u majčinom mlijeku u prosječnoj koncentraciji od otprilike 98% u odnosu na koncentracije u majčinoj plazmi. Srednja vrijednost vršne koncentracije u majčinom mlijeku 5,2 sata nakon uzimanja doze bila je 2,61 mg/l. Dnevna doza flukonazola iz majčinog mlijeka, procijenjena na temelju srednjih vrijednosti vršnih koncentracija u mlijeku, iznosi za dojenče 0,39 mg/kg na dan (uz pretpostavku da je prosječna konzumacija mlijeka 150 ml/kg na dan), što je otprilike 40% preporučene doze za novorođenčad (dob < 2 tjedna) ili 13% preporučene doze za dojenčad za kandidijazu sluznice.

#### Farmakokinetika u djece

Ocijenjeni su farmakokinetički podaci 113 pedijatrijskih bolesnika iz 5 ispitivanja; 2 ispitivanja jednokratne doze, 2 ispitivanja višekratnih doza i jednog ispitivanja u nedonoščadi. Podaci iz jednog ispitivanja nisu se mogli interpretirati zbog promjena u formulaciji tijekom ispitivanja. Dodatni podaci su bili dostupni iz ispitivanja milosrdne primjene lijeka.

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

Iskustvo s primjenom flukonazola u novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja u nedonoščadi. Prosječna dob kod prve primjene bila je 24 sata (raspon 9-36 sati), a prosječna porođajna težina 0,9 kg (raspon 0,75-1,10 kg) u 12 nedonoščadi, prosječne gestacijske dobi od oko 28 tjedana. Sedam je bolesnika dovršilo protokol; primijenjeno je najviše pet intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg svaka 72 sata. Prosječni poluvijek je bio 74 sata (raspon 44-185) prvog dana, a s vremenom se smanjivao na prosječno 53 sata (raspon 30-131) sedmog dana te 47 sati (raspon 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krivulje (AUC) je iznosila 271 mikrogram·h/ml (raspon 173-385) prvog dana, nakon čega se povećala na prosječno 490  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (raspon 292-734) sedmog dana te se smanjila na 360  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (raspon 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije bio je 1183 ml/kg (raspon 1070-1470) prvog dana, a s vremenom se povećao na prosječno 1184 ml/kg (raspon 510-2130) sedmog dana i 1328 ml/kg (raspon 1040-1680) trinaestog dana.

#### Farmakokinetika u starijih osoba

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u 22 ispitanika u dobi od 65 i više godina koji su primili jednokratnu oralnu dozu flukonazola od 50 mg. Deset od tih bolesnika istodobno je primalo diuretike.  $C_{\text{max}}$  je bio 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i postignut je 1,3 sata nakon doziranja. Prosječni AUC bio je 76,4  $\pm$  20,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , a prosječni poluvijek iznosio je 46,2 sata. Vrijednosti ovih farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrijednosti zabilježenih u zdravih mladih muških dobrovoljaca. Istodobna primjena diuretika nije značajno promijenila AUC niti  $C_{\text{max}}$ . Nadalje, klirens kreatinina (74 ml/min), postotak lijeka pronađen u urinu u nepromijenjenom obliku (0-24 h, 22%) kao i procijenjeni bubrežni klirens flukonazola (0,124 ml/min/kg) u starijih su osoba općenito bili niži nego u mlađih dobrovoljaca. Stoga

se čini da je promjena raspoloživosti flukonazola u starijih povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom u toj dobnoj skupini.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

#### Kancerogenost

Flukonazol nije pokazao kancerogeni potencijal u miševa i štakora koji su tijekom 24 mjeseca primali oralne doze od 2,5 mg/kg/dan, 5 mg/kg/dan ili 10 mg/kg/dan (približno 2-7 puta više od preporučene doze za ljude). U mužjaka štakora koji su primali doze od 5 i 10 mg/kg/dan zabilježena je povećana incidencija hepatocelularnih adenoma.

#### Mutageneza

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

#### Reproduktivna toksičnost

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

Nisu zabilježeni učinci na fetus pri dozama od 5 ili 10 mg/kg; pri dozama od 25 i 50 mg/kg i višima opažen je povećan broj fetalnih anatomskih varijacija (prekobrojna rebra, dilatacija bubrežnog pelvisa) i zastoj osifikacije. Pri dozama od 80 mg/kg do 320 mg/kg povećan je letalitet embrija štakora, a anomalije fetusa obuhvaćale su iskrivljena rebra, rascjep nepca te poremećenu kraniofacijalnu osifikaciju.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid  
voda za injekcije  
kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Prije otvaranja:  
LDPE bočice (KabiPac): 3 godine

### Nakon prvog otvaranja

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

### Nakon razrjeđivanja

Pokazalo se da je razrijeđena otopina kemijski i fizikalno stabilna 24 sata na temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

LDPE bočice (KabiPac): Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja ili nakon razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Otopina za infuziju se isporučuje u LDPE bočicama (KabiPac).

### *Veličine pakiranja*

50 ml otopine u bočici (100 mg flukonazola), 10 bočica u pakiranju;  
100 ml otopine u bočici (200 mg flukonazola), 10 bočica u pakiranju;  
200 ml otopine u bočici (400 mg flukonazola), 10 bočica u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati i smije se koristiti samo bistra otopina bez stranih čestica. Ne koristiti ako je bočica oštećena.

Flukonazol otopina za intravensku infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju:

- 20%-tnom otopinom dekstroze
- Ringerovom otopinom
- otopinom Ringerova laktata
- otopinom kalijeveg klorida u 5%-tnoj dekstrozi
- 4,2%-tnom otopinom natrijevog bikarbonata
- 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida

Flukonazol se može primjenjivati kroz postojeći venski put (ILI: infuzijsku cjevčicu) s jednim od gore navedenih otopina. Iako nisu uočene značajne inkompatibilnosti, miješanje otopine s bilo kojim drugim lijekovima prije infuzije se ne preporučuje.

Otopina za infuziju je isključivo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu u bočici potrebno je baciti.

Razrjeđivanje treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i boju. Smije se koristiti samo bistra otopina bez stranih čestica.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-320383142

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28.01.2013./10.04.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. veljače 2024.