

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FLUCONAZOLE PLIVA 50 mg trde kapsule
FLUCONAZOLE PLIVA 100 mg trde kapsule
FLUCONAZOLE PLIVA 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg, 100 mg oziroma 150 mg flukonazola.

Ena 50 mg trda kapsula vsebuje 52,390 mg laktoze monohidrata.
Ena 100 mg trda kapsula vsebuje 104,780 mg laktoze monohidrata.
Ena 150 mg trda kapsula vsebuje 151,170 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde kapsule FLUCONAZOLE PLIVA 50 mg so trde želatinske kapsule, obarvane belo-zeleno.
Trde kapsule FLUCONAZOLE PLIVA 100 mg so trde želatinske kapsule, obarvane belo-svetlo modro.
Trde kapsule FLUCONAZOLE PLIVA 150 mg so trde želatinske kapsule, obarvane svetlo modro-svetlo modro.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fluconazole Pliva je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah (glejte poglavje 5.1).
Zdravilo Fluconazole Pliva je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

Kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).

Kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4).

Invazivne kandidoze.

Kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurije in kronične kandidoze sluznic in kože.

Kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze) kadar sta ustna higiena ali lokalno zdravljenje nezadostna.

Vaginalne kandidoze, Akutne bolezni ali njene ponovitve; kadar lokalno zdravljenje ni primerno.

Kandidoznega balanitisa, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.

Dermatomikoz vključno s *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* in okužb kože s *kandido*, kadar je indicirano sistemsko zdravljenje.

Tinea unguinum (onychomycosis) kadar druga zdravila niso primerna.

Zdravilo Fluconazole Pliva je pri odraslih indicirano za profilakso:

Ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev visoko.

Ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja visoko tveganje, da bo prišlo do ponovitve.

Za zmanjšanje pogostnosti pojavljanja ponavljajočih se vaginalnih kandidoz (4 ali več epizod na leto).

Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih s podaljšano nevtropenijo (kot so bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, ki prejemajo kemoterapijo ali bolniki, ki prejemajo presadek hematopoetskih zarodnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Fluconazole Pliva je indicirano pri normalno donošenih novorojenčkih, dojenčkih, majhnih otrocih, otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do 17 let:

Zdravilo Fluconazole Pliva se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustne votline in žrela, požiralnika), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

Zdravilo Fluconazole Pliva lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje lahko začnemo preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe. Zdravljenje okužb, pri katerih je potrebno večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Če zdravljenje ne traja dovolj dolgo, se aktivna okužba lahko ponovi.

Odrasli

Indikacije	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja	
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	Polnilni odmerek: 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 200 mg do 400 mg na dan	Običajno najmanj 6 do 8 tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg.
	- Vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem	200 mg na dan	Neomejeno ob odmerku 200 mg na dan

	ponovitve.		
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg	11 mesecev do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. 800 mg na dan lahko pride v poštev pri nekaterih okužbah in še zlasti pri obolenjih možganskih ovojnic.
Invazivna kandidoza		Polnilni odmerek: 800 mg prvi dan Poznejši odmerki: 400 mg na dan	Na splošno priporočeni čas trajanja zdravljenja pri kandidemiji znaša 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji.
Zdravljenje kandidoze sluznic	- Kandidoza ustne votline in žrela	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	7 do 21 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela). Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dalj časa.
	- Kandidoza požiralnika	Polnilni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Poznejši odmerki: 100 mg do 200 mg na dan	14 do 30 dni (dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika). Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dalj časa.
	- Kandidurijska	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko zdravljenje traja dlje časa.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- Kronična kandidoza sluznic in kože	50 mg do 100 mg na dan	Do 28 dni. Daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od prisotne stopnje oslabeledosti imunskega sistema in okužbe.
Preprečevanje ponovitve kandidoze	- Kandidoza ustne votline in žrela	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat	Neomejeno trajanje zdravljenja pri bolnikih

sluznic		na teden	s kroničnim zavrtjem imunskega sistema .
	- Kandidoza požiralnika	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	Neomejeno trajanje zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema.
Genitalna kandidoza	Akutna vaginalna kandidoza Kandidozni balanitis	150 mg	Enkratni odmerek
	- Zdravljenje in preprečevanje ponovitev vaginalne kandidoze (4 ali več epizod na leto)	150 mg vsak tretji dan do skupno treh odmerkov (1., 4. in 7. dan), čemur sledi vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Dermatomikoza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - okužbe s <i>kandido</i>	150 mg enkrat na teden ali 50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne, pri <i>tinea pedis</i> bi lahko bilo potrebnih do 6 tednov zdravljenja
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg do 400 mg enkrat na teden	1 do 3 tedne
		50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onihomikoza</i>)	150 mg enkrat na teden	Zdravljenje je treba nadaljevati dokler namesto okuženega nohta ne zraste drug noht (vraste se neokužen noht). Za to, da nohti na prstih rok in nog ponovno zrastejo, je običajno potrebno 3 do 6 mesecev, oziroma 6 do 12 mesecev. Vendar pa je hitrost rasti lahko pri posameznikih zelo različna in odvisna tudi od starosti. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb včasih nohti ostanejo izmaličeni.
Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg	Zdravljenje je treba začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in ga je treba nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic na mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte »Okvara ledvic«).

Okvara ledvic

Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo okvaro ledvic in dobivajo multiple odmerke flukonazola, je treba dati začetni odmerek od 50 mg do 400 mg, izhajajoč iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100 %
≤50 (brez dialize)	50 %
Redna dializa	100 % po vsaki dializi

Bolniki, pri katerih se redno izvaja dializa, morajo dobiti 100 % priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, morajo bolniki dobivati zmanjšan odmerek, glede na njihov očistek kreatinina.

Okvara jeter

Na voljo so omejeni podatki pri bolnikih z okvaro jeter, zato je treba flukonazol pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se ne sme preseči največjega odmerka 400 mg na dan.

Kot pri podobnih okužbah pri odraslih, trajanje zdravljenja temelji na kliničnem in mikološkem odzivu. Zdravilo Fluconazole Pliva se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvaro ledvic glejte odmerjanje pri "Okvara ledvic". Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvično insuficienco niso raziskovali (za »normalno donošene otroke«, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte nadaljevanje).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (v starosti od 28 dni do 11 let):

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
- Kandidoza sluznic	Začetni odmerek: 6 mg/kg Poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev	Odmerek: 6 mg/kg na dan	Odvisno od izrazitosti obolenja
- Preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom	Odmerek: 3 do 12 mg/kg na dan	Odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

--	--	--

Mladostniki (v starosti od 12 do 17 let):

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral glede na telesno maso in pubertetni razvoj oceniti, kateri način odmerjanja (za odrasle ali otroke), je najprimernejši. Klinični podatki nakazujejo, da je očistek flukonazola pri otrocih večji od očistka, ugotovljenega pri odraslih. Odmerek 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustreza odmerkom 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseganje primerljive sistemske izpostavljenosti.

Varnost in učinkovitost za indikacijo genitalna kandidoza pri pediatrični populaciji ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za ostale pediatrične indikacije so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (v starosti od 12 do 17 let) nujno, mora biti odmerjanje enako kot pri odraslih.

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni):

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takega načina odmerjanja pri novorojenih otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Normalno donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 72 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 72 ur
Normalno donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, majhne otroke in otroke je treba dati vsakih 48 ur	Ne sme se preseči največjega odmerka 12 mg/kg na vsakih 48 ur

Način uporabe

Kapsule Fluconazole Pliva je treba pogoltniti cele, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sorodne azolske spojine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Fluconazole Pliva v večkratnih odmerkih 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

Flukonazol so raziskovali pri zdravljenju *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od grizeofulvina, celotna ocena uspešnosti pa je znašala manj kot 20 %. Zato se zdravila Fluconazole Pliva ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoza pljuč in kriptokokoza kože) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje ostalih oblik globoke endemične mikoze, kot so *Parakoccidiodomikoza*, *Limfokutana sporotrihoza* in *Histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

Zdravilo Fluconazole Pliva je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Fluconazole Pliva je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter.

V povezavi z flukonazolom so bili, predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih s flukonazolom povezane hepatotoksičnosti očitne povezanosti s celokupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Škodljivi vplivi flukonazola na jetra so bili po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilni.

Bolnike, pri katerih med zdravljenjem s flukonazolom pride do nenormalnih izvidov jetrnih testov, je treba skrbno spremljati zaradi možne resnejše okvare jeter. Bolnika je treba poučiti o simptomih resnih učinkov na jetra (zlasti o asteniji, anoreksiji, perzistentni navzei, bruhanju in zlatenici). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Fluconazole Pliva, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

Zdravilo Fluconazole Pliva je treba pri bolnikih s temi stanji, ki lahko pripomorejo k nastanku motenj srčnega ritma, uporabljati previdno. Sočasno jemanje drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in ki se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku lahko podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Zato sočasna uporaba flukonazola in halofantrina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dermatološke reakcije

Med zdravljenjem s flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile ekfoliacijske kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z aidsom so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenemu zaradi povrhnje glivične okužbe, pojavi izpuščaj, ki bi ga lahko povzročil flukonazol, je treba nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivnimi/sistemskimi glivičnimi okužbami pojavi izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in z uporabo flukonazola prenehati, če se pojavijo bulozne spremembe ali multiformni eritem.

Preobčutljivost

V redkih primerih so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.3).

Citokrom P450

Flukonazol je močan zaviralec CYP2C9 in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je tudi zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno z zdravilom Fluconazole Pliva dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Bolnike, ki s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan sočasno prejemajo tudi terfenadin je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

Trde kapsule Fluconazole Pliva vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba naslednjih zdravil je kontraindicirana:

Cisaprid: Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali flukonazol in cisaprid, so opisani učinki na srce, vključno s *torsades de pointes*. Pri nadzorovani raziskavi so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno zvečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc. Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin:

Študije interakcij so naredili zaradi resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, zdravljenih z drugimi azolskimi antimikotiki sočasno s terfenadinom. Ena študija, v kateri so uporabljali dnevni odmerek 200 mg flukonazola, ni odkrila podaljšanja intervala QTc. Druga študija, v kateri so uporabljali dnevna odmerka 400 mg in 800 mg flukonazola, je pokazala, da uporaba odmerkov 400 mg na dan ali več, pomembno zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenega terfenadina. Uporaba flukonazola v odmerkih 400 mg ali več v kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki sočasno uporabljajo flukonazol v odmerkih manjših od 400 mg skupaj s terfenadinom je treba natančno spremljati.

Astemizol:

Sočasna uporaba flukonazola z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid:

Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s pimozidom zavre presnovo pimozida. Povečanje koncentracije pimozida v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, pa lahko sočasna uporaba flukonazola s kinidinom zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin:

Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov

(podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V primeru sočasne uporabe naslednjih zdravil je potrebna previdnost in prilagoditve odmerka:

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Rifampicin: Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšala AUC in za 20 % skrajšala razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije peroralno uporabljenega flukonazola ne pride, če je le-ta uporabljen sočasno s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju vsega telesa za presaditev kostnega mozga.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoenzima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoenzima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba natančno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola se njegov zaviralni učinek na encime ohrani še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko uporabljenim alfentanilom (20 µg/kg) se je pri zdravih prostovoljcih AUC₁₀ alfentanila dvakratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerek amitriptilina/nortriptilina je po potrebi treba prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasna uporaba flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih in imunsko oslabljenih miših je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven antimikotičen učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenega medsebojnega delovanja pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *A. fumigatus*. Klinični pomen rezultatov teh študij ni znan.

Antikoagulansi: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali flukonazol sočasno z varfarinom, v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa poročali o krvavitvah (modricah, epistaksi, krvavitvi v prebavilih, hematuriji in meleni), tako kot pri drugih azolskih antimikotikih. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do 2-kratno, verjetno zaradi zavrtja presnove varfarina prek CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulanse kumarinskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba natančno spremljati protrombinski čas. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka varfarina.

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam): Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno je povečalo AUC midazolama 3,7-krat in razpolovni čas 2,2-krat. Flukonazol je v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno povečal AUC triazolama 4,4-krat in razpolovni čas 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opazili okrepljene in dalj časa

trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin: Flukonazol zavre presnovo karbamazepina in njegova koncentracija v serumu se je povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka karbamazepina glede na meritve koncentracije in učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Celekoksib: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 % in njegova AUC za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom je lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosamid: Kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom povzroči zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu. To kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba nameniti posebno pozornost tveganju za zvišanje ravni bilirubina in kreatinina v serumu.

Fentanil: Opisan je bil en primer zastrupitve s fentanilom zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola s smrtnim izidom. Poleg tega so pri zdravih prostovoljcih ugotovili, da flukonazol pomembno upočasni izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Zaradi možnega tveganja za pojav depresije dihanja je treba bolnike skrbno spremljati. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba z uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prenehati.

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

Ciklosporin: Flukonazol pomembno poveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) so opazili 1,8-kratno povečanje AUC ciklosporina. Ob zmanjšanju odmerka ciklosporina je glede na koncentracijo ciklosporina to kombinacijo mogoče uporabiti.

Everolimus: Flukonazol lahko poveča koncentracijo everolimusa v serumu preko zavrtja CYP3A4, vendar *in vivo* in *in vitro* študij niso opravili.

Sirolimus: Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zavrtjem njegove presnove preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove preko CYP3A4 v črevesju. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan: Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E-31 74); ta presnovek je odgovoren za večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so flurbiprofen uporabili sočasno s flukonazolom, se je C_{max} flurbiprofena povečala za 23 %, njegova AUC pa za 81 % v primerjavi z uporabo flurbiprofena samega. Podobno se je med sočasno uporabo flukonazola in racemnega ibuprofena (400 mg) C_{max} farmakološko aktivnega izomera [S-(+)-ibuprofena] povečala za 15 %, njegova AUC pa za 82 % v primerjavi z uporabo samega racemnega ibuprofena.

Čeprav tega niso posebej raziskali, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C9 (npr. naproksenu, lornoksikamu, meloksikamu, diklofenaku). Priporočljivo je pogosto spremljanje zaradi možnega pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Fenitoin: Flukonazol zavira presnovo fenitoina v jetrih. Sočasno večkratno intravensko dajanje flukonazola v odmerku 200 mg in fenitoina v odmerku 250 mg je povečalo AUC_{24} fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Med sočasno uporabo je treba preverjati koncentracije fenitoina v serumu, da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina.

Prednizon: Poročali so o primeru bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience nadledvične skorje. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki jih dolgo časa zdravimo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati glede pojava insuficience nadledvične skorje.

Rifabutin: Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar privede do povečanja AUC rifabutina do 80 %. Opisani so primeri uvečitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir: Zaradi zavrtja presnove sakvinavirja s CYP3A4 v jetrih in zavrtja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnih delovanj med sakvinavirom/ritinavirom niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine: Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečnin.

Teofilin: V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je 14-dnevna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg za 18 % zmanjšala povprečni očistek teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo velike odmerke teofilina ali jih sicer ogrožajo škodljivi učinki teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom opazovati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

Alkaloidi vinke: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije alkaloidov vinke (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke; to je morda posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

Vitamin A: Opisan je primer bolnika, ki so ga zdravili s kombinacijo vse-trans-retinoidne kisline (kislinska oblika vitamina A) in flukonazola, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčevju v obliki možganskega psevdotumorja (*pseudotumour cerebri*). Po prenehanju zdravljenja s flukonazolom so ti učinki izginili. To kombinacijo je mogoče uporabiti, vendar je treba upoštevati pogostnost pojavljanja neželenih učinkov na osrednjem živčevju.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola o (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg na 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških osebah je v povprečju povečala C_{max} vorikonazola za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso ugotavljali. Če vorikonazol uporabimo po uporabi flukonazola, je treba bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

Zidovudin: Flukonazol zaradi približno 45 % zmanjšane očistka peroralno uporabljenega zidovudina poveča C_{max} in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom se razpolovni čas zidovudina prav tako podaljša za približno 128 %. Bolnike, ki prejemajo to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Potrebno je lahko zmanjšati odmerek zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega 800 mg odmerka flukonazola, kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravili so dve študiji farmakokinetike kombiniranih peroralnih kontraceptivov ob sočasni uporabi večkratnih odmerkov flukonazola. V študiji s 50 mg flukonazola niso ugotovili pomembnih vplivov na koncentracijo obeh hormonov, pri 200 mg flukonazola na dan pa se je AUC etinilestradiola povečal za 40 %, levonorgestrela pa za 24 %. Glede na to je malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v teh odmerkih vplivalo na učinkovitost kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radio-humeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje kokcidioidomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Flukonazola se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni to nujno potrebno.

Flukonazola se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno smrtno nevarnih okužb.

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so manjše od tistih v plazmi. Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratni uporabi običajnega odmerka 200 mg flukonazola ali manj. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila Fluconazole Pliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Fluconazole Pliva in jim svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, če pride do pojava katerega od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (> 1/10), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

Opazali in poročali so o naslednjih neželenih učinkih med zdravljenjem z zdravilom Fluconazole Pliva, z naslednjo pogostostjo pojavljanja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	Agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			Anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje		Somnolenca, nespečnost	
Bolezni živčevja	Glavobol	Konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	Tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	
Srčne bolezni			Torsades de pointes (glejte

			poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	Zaprte, dispepsija, flatulenca, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	Holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina	Odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	Izbruh izpuščaja zaradi zdravila (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativne reakcije kože s Stevens-Johnsonovim sindromom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura	

Preiskave

Pri nekaterih bolnikih, še posebej tistih s hudimi osnovnimi obolenji, kot sta aids in rak, so med zdravljenjem s flukonazolom in podobnimi učinkovinami opažali nenormalne izvide hematoloških, jetrnih in ledvičnih preiskav. Ni jasne povezave med njihovo klinično pomembnostjo in terapijo (glejte 4.4).

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušnji pri otrocih, sta primerljiva tistim pri odraslih, razen pri indikaciji genitalna kandidoza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Fluconazole Pliva, s sočasnimi halucinacijami in paranooidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

Ker se flukonazol v veliki meri izloča v urin, bi forsirana volumska diureza verjetno pospešila izločanje. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi za približno 50 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola.

Oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P-450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko odgovorno za protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P-450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P-450 pri različnih sesalskih encimskih sistemih.

Za flukonazol v odmerku 50 mg na dan, ki so ga dajali v obdobju do 28 dni, so ugotovili, da ne vpliva na koncentracije testosterona v plazmi pri moških ali na koncentracijo steroidov pri ženskah v rodni dobi. Flukonazol v odmerkih od 200 mg do 400 mg na dan nima nobenega klinično pomembnega učinka na ravni endogenih steroidov ali na z ACTH izzvan odziv pri zdravih prostovoljcih moškega spola. Študije medsebojnega delovanja z antipirinom kažejo, da enkratni ali večkratni 50 mg odmerki flukonazola ne vplivajo na njegovo presnavljanje.

Občutljivost *in vitro*

In vitro flukonazol kaže protiglivično aktivnost proti večini klinično običajnih vrst *Candida* (vključujoč *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol.

Flukonazol *in vitro* kaže aktivnost tudi proti *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, pa tudi proti endemičnim plesnim *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Paracoccidioides brasiliensis*.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo nasproti eksperimentalnim mikozam, povzročenim s *Candida* spp. V kliničnih študijah je prisotno skoraj 1:1 linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola. Obstaja tudi neposredno čeprav nepopolno razmerje med AUC ali odmerkom in uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. Skladno s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z višjo MIK flukonazola.

Mehanizem(mi) odpornosti

Candida spp. so razvile številne mehanizme odpornosti na azolska protiglivična sredstva. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da izkazujejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost in vivo in klinično. Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*, ki so pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). V takih primerih bi utegnilo biti potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na temelju analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva, je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila – pododbor za preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-verzija 2). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogosteje povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v razpredelnici spodaj:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S</R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Občutljive, R = Odporne

A. = Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- = Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom. IE = Ne obstaja dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti flukonazola so po intravenski in peroralni uporabi podobne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se flukonazol dobro absorbira in koncentracija v plazmi (in sistemska biološka razpoložljivost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku. Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno tolikšen kot skupna količina vode v telesu. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (11–12 %).

Flukonazol dobro prodira v vse proučene telesne tekočine. Koncentracija flukonazola v slini in sputumu je podobna koncentraciji v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim meningitisom koncentracija flukonazola v cerebrospinalni tekočini znaša približno 80 % odgovarjajoče koncentracije v plazmi.

Visoko koncentracijo v koži, ki presega koncentracijo v serumu, doseže flukonazol v *stratum corneum*, epidermisu-dermisu in ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v *stratum corneum*. Ob odmerku 50 mg enkrat na dan je koncentracija flukonazola po 12 dneh znašala 73 mikrogramov/g, 7 dni po prenehanju zdravljenja pa je bila koncentracija še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je koncentracija flukonazola v *stratum corneum* 7. dan znašala 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa je še vedno znašala 7,1 mikrogramov/g.

Koncentracija flukonazola v nohtih po 4 mesecih uporabe 150 mg odmerkov enkrat na teden je znašala 4,05 mikrogramov/g v zdravih nohtih in 1,8 mikrogramov/g v obolelih nohtih; flukonazol pa je še vedno bilo mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v majhnem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v spremenjeni obliki izloči v urin. Flukonazol je selektiven zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi zaviralec izoencima CYP2C19.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme znaša približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % uporabljenega odmerka se izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren očistku kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidoze z enim samim odmerkom in odmerjanje enkrat na teden pri drugih indikacijah.

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, (hitrost glomerulne filtracije /GFR/ < 20 ml/min), se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je potrebno zmanjšanje odmerka. Flukonazol se odstrani s hemodializo, v manjšem obsegu pa s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati zaradi sprememb formulacije med študijo. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po uporabi 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 mikrogramov.h/ml na enote odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je znašal med 15 in 18 ur, volumen porazdelitve po večkratnih odmerkih pa približno 880 ml/kg. Po posamičnem odmerku so ugotovili daljši razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme in sicer približno 24 ur. To je primerljivo z razpolovnim časom izločanja flukonazola iz plazme po posamičnem odmerku 3 mg/kg intravensko pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Izkušnje s flukonazolom pri novorojenčkih so omejene na farmakokinetične študije pri nedonošenčkih. Pri 12 nedonošenčkih povprečne gestacije okrog 28 tednov je bila povprečna starost ob prvem odmerku 24 ur (razpon: od 9 do 36 ur) in povprečna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; na vsakih 72 ur so uporabili največ pet 6 mg/kg intravenskih infuzij flukonazola. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo

(mikrogrami.h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 1.183 (razpon 1.070–1.470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1.184 (razpon 510–2.130) na 7. dan in 1.328 (razpon 1.040–1.680) na 13. dan.

Farmakokinetika pri starejših

Farmakokinetična študija je bila izvedena pri 22 osebah, starih 65 let ali več, ki so prejele enkratno 50 mg peroralen odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemalo diuretike. C_{max} je znašala 1,54 mikrogramov/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3$ mikrogramov.h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ur. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max} . Poleg tega so očistek kreatinina (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v urinu (0-24 ur, 22%) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših bili na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v razpoložljivosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili le pri izpostavljenih, ki so znatno presegala izpostavljenost pri ljudeh, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev dobivale v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2- do 7-kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Flukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so dobivali dnevne odmerke 5, 10 ali 20 mg/kg peroralno oziroma 5, 25 ali 75 mg/kg parenteralno.

Pri odmerkih 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod; pri odmerkih 25 in 50 mg/kg in večjih so opazili pomnožitev anatomskih različic pri plodu (število reber večje od normalnega, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-facialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo poznejši, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih mladičih opazili distocijo in podaljšanje kotenja. Motnje kotenja so se odražale v majhnem povečanju števila mrtvorojenih mladičev in zmanjšanju neonatalnega preživetja pri teh ravneh odmerkov. Ti učinki na kotenje pri podganah se skladajo z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Kapsule Fluconazole Pliva 50 mg, 100 mg oziroma 150 mg vsebujejo:

laktoza monohidrat,
koruzni škrob,

natrijev lavrilsulfat,
brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551),
magnezijev stearat (E572).

Kapice kapsul vsebujejo:

Fluconazole Pliva 50 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino, barvili rumeni železov oksid (E 172) in indigotin (E 132).

Fluconazole Pliva 100 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino.

Fluconazole Pliva 150 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino, barvilo modro V (E 131).

Telesa kapsul vsebujejo:

Fluconazole Pliva 50 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino.

Fluconazole Pliva 100 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino, barvilo modro V (E 131).

Fluconazole Pliva 150 mg trde kapsule:

titanov dioksid (E 171), želatino, barvilo modro V (E 131).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Fluconazole Pliva 50 mg trde kapsule:

škatla s 7 kapsulami (1 x 7 kapsul v pretisnem omotu).

Fluconazole Pliva 100 mg trde kapsule:

škatla s 7 kapsulami (1x 7 kapsul v pretisnem omotu);

škatla s 28 kapsulami (4 x 7 kapsul v pretisnem omotu).

Fluconazole Pliva 150 mg trde kapsule:

škatla s 1 kapsulo (1 x 1 kapsula v pretisnem omotu).

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Fluconazole Pliva 50 mg trde kapsule: 5363-I-371/10,
Fluconazole Pliva 100 mg trde kapsule (škatla s 7 kapsulami): 5363-I-372/10,
Fluconazole Pliva 100 mg trde kapsule (škatla z 28 kapsulami): 5363-I-373/10,
Fluconazole Pliva 150 mg trde kapsule: 5363-I-374/10.

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

03.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.12. 2011