

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Flukonazol Lek 50 mg trde kapsule  
Flukonazol Lek 100 mg trde kapsule  
Flukonazol Lek 150 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg flukonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 37 mg laktoze in 0,01 mg natrija.

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg flukonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 74 mg laktoze in 0,02 mg natrija.

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg flukonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg laktoze in 0,03 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Flukonazol Lek 50 mg: bela/svetlo modra, neprozorna trda kapsula, št. 4

Flukonazol Lek 100 mg: bela/modra, neprozorna trda kapsula, št. 2

Flukonazol Lek 150 mg: bela, neprozorna trda kapsula, št. 1

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flukonazol Lek je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Flukonazol Lek je indicirano pri odraslih za zdravljenje:

- kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4),
- kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4),
- invazivne kandidoze,
- sluznične kandidoze, vključno z orofaringealno in ezofagealno kandidozo, kandidurijo in kronično mukokutano kandidozo,

- kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze), kadar ustna higiena ali topično zdravljenje nista zadostni,
- vaginalne kandidoze, akutne ali kronične, kadar lokalno zdravljenje ni primerno,
- kandidoznega balanitisa, kadar lokalno zdravljenje ni primerno,
- dermatomikoz, vključno s *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* in okužbe kože s *kandido*, kadar je indicirano sistemsko zdravljenje,
- *tinea unguium* (*onihomikoza*), kadar druga zdravila niso primerna.

Zdravilo Flukonazol Lek je indicirano pri odraslih za preprečevanje:

- ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev,
- ponovitve orofaringealne ali ezofagealne kandidoze pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo veliko tveganje za ponovitev,
- za zmanjšanje pojavnosti kronične vaginalne kandidoze (4 ali več ponovitev na leto),
- preprečevanje kandidoz pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot na primer pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji, ki se zdravijo s kemoterapijo, ali bolniki, ki prejemajo presadke krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Flukonazol Lek je indicirano pri donošenih novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih od 0 do 17 let:

Zdravilo Flukonazol Lek se uporablja za zdravljenje sluznične kandidoze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje kandidoz pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Flukonazol Lek se lahko uporablja za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z velikim tveganjem za ponovitve (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje se lahko uvede še preden so znani rezultati kultur in drugih laboratorijskih preiskav; ko pa so rezultati znani, ga je treba ustrezno prilagoditi.

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne uporabe antimikotikov.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek mora biti določen glede na naravo in resnost glivične okužbe. Zdravljenje okužb, ki zahtevajo večkratne odmerke, je treba nadaljevati dokler klinični parametri oziroma laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Posledica prekratkega časa zdravljenja je lahko ponoven pojav aktivne okužbe.

### Odrasli

Indikacije	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Kriptokokoza	- zdravljenje	Začetni
		Običajno vsaj 6 do 8

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
	kriptokoknega meningitisa	odmerek: 400 mg prvi dan, nadaljnji odmerki: 200 mg do 400 mg enkrat na dan	tednov. Pri smrtno nevarnih okužbah se lahko dnevni odmerek poveča na 800 mg.
	- vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev	200 mg enkrat na dan	Časovno neomejeno v dnevnem odmerku 200 mg.
<b>Kokcidioidomikoza</b>		200 mg do 400 mg enkrat na dan	11 do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. Odmerek 800 mg na dan pride v poštev pri nekaterih okužbah, zlasti pri okužbi mening (možganskih ovojnic).
<b>Invazivna kandidoza</b>		Začetni odmerek: 800 mg na prvi dan, nadaljnji odmerki: 400 mg enkrat na dan	Priporočeno trajanje zdravljenja kandidemije je na splošno 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in izginotju znakov in simptomov, povezanih s kandidemijo.
<b>Zdravljenje sluznične kandidoze</b>	- orofaringealna kandidoza	Začetni odmerek: 200 do 400 mg prvi dan, nadaljnji odmerki: 100 do 200 mg enkrat na dan	7 do 21 dni (dokler orofaringealna kandidoza ne pride v remisijo). Pri bolnikih z zelo oslabiljenim imunskim sistemom je lahko zdravljenje daljše.
	- ezofagealna kandidoza	Začetni odmerek: 200 do 400 mg prvi dan, nadaljnji odmerki: 100 do 200 mg enkrat na dan	14 do 30 dni (dokler orofaringealna kandidoza ne pride v remisijo). Pri bolnikih z zelo oslabiljenim imunskim sistemom je lahko zdravljenje daljše.

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
	- kandidurija	200 do 400 mg enkrat na dan	7 do 21 dni. Pri bolnikih z zelo oslABLjenim imunskim sistemom je lahko zdravljenje daljše.
	- kronična atrofična kandidoza	50 mg enkrat na dan	14 dni
	- kronična mukokutana kandidoza	50 do 100 mg enkrat na dan	Do 28 dni. Zdravljenje je lahko daljše, glede na izrazitost okužbe in stopnjo oslabelosti imunskega sistema ter okužbe.
<b>Preprečevanje ponovitve sluznične kandidoze pri bolnikih, okuženih s HIV, z velikim tveganjem za ponovitev</b>	- orofaringealna kandidoza	100 do 200 mg enkrat na dan ali 200 mg trikrat na teden	Časovno neomejeno obdobje pri bolnikih s kronično oslABLjenim imunskim sistemom.
	- ezofagealna kandidoza	100 do 200 mg enkrat na dan ali 200 mg trikrat na teden	Časovno neomejeno obdobje pri bolnikih s kronično oslABLjenim imunskim sistemom.
<b>Genitalna kandidoza</b>	- akutna vaginalna kandidoza - Kandidozni balanitis	150 mg	enkratni odmerek
	- zdravljenje in preprečevanje ponavljajoče se vaginalne kandidoze (4 ali več ponovitev na leto)	150 mg vsak tretji dan, do skupno tri odmerke (1., 4. in 7. dan), nato vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	vzdrževalni odmerek: 6 mesecev
<b>Dermatomikoze</b>	- <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> je lahko potrebno zdravljenje do 6 tednov
	- <i>tinea versicolor</i>	300 do 400 mg enkrat na	1 do 3 tedne

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
		teden	
		50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onihomikoza</i> )	150 enkrat na teden	Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler okuženega nohta ne izpodrine nov, zdrav noht. Čas izraščanja nohtov na prstih rok je običajno 3 do 6 mesecev, nohtov na prstih nog pa 6 do 12 mesecev. Hitrost rasti se močno razlikuje glede na posameznika in starost. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb se lahko zgodi, da ostanejo nohti nepravilne oblike.
<b>Preprečevanje kandidoz pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo</b>		200 do 400 mg enkrat na dan	Zdravljenje je treba začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in nadaljevati 7 dni po tem, ko število nevtrofilcev preseže 1.000 celic na mm <sup>3</sup> .

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Odmerek je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte "*Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*").

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*

Zdravilo Flukonazol Lek se večinoma izloča v urin v nespremenjeni obliki. Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolniki (vključno z otroki) z okvaro ledvic, ki prejemajo večkratne odmerke flukonazola, naj kot začetni odmerek prejmejo 50 do 400 mg flukonazola v skladu s priporočenim dnevnim odmerkom za indikacijo. Po tem začetnem odmerku je treba dnevni odmerek (glede na indikacijo) prilagoditi po naslednji tabeli:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odstotek priporočenega odmerka
>50	100%
≤50 (brez hemodialize)	50%
Hemodializa	100% po vsaki hemodializi

Bolniki na hemodializi morajo prejemati 100% priporočenega odmerka po vsaki hemodializi; v dneh, ko nimajo dialize, morajo prejeti odmerek, zmanjšan glede na kreatininski očistek.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro so na voljo omejeni podatki, zato je treba pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter, flukonazol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### *Pediatrična populacija*

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

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

Za pediatrične bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic glejte odmerjanje pri "*Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*". Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z okvarjenim delovanjem ledvic niso preučevali (za zdravljenje "donošenih novorojenčkov", pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte spodaj).

#### *Dojenčki, malčki in otroci (stari od 28 dni do 11 let):*

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerjanje</b>	<b>Priporočila</b>
- Sluznična kandidoza	Začetni odmerek: 6 mg/kg, nadaljnji odmerki: 3 mg/kg enkrat na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan za hitrejšo doseganje stanja dinamičnega ravnovesja.
- Invazivna kandidoza - Kriptokokni meningitis	Odmerek: 6 do 12 mg/kg enkrat na dan	Odvisno od izrazitosti bolezni.
- Vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z velikim tveganjem za ponovitve	Odmerek: 6 mg/kg enkrat na dan	Odvisno od izrazitosti bolezni.
- Preprečevanje okužb s <i>kandido</i> pri imunsko oslabilih bolnikih	Odmerek: 3 do 12 mg/kg enkrat na dan	Odvisno od obsega in trajanja inducirane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih).

#### *Mladostniki (od 12 do 17 let):*

Glede na telesno maso in pubertetni razvoj mora zdravnik, ki bo predpisal zdravilo, oceniti, katero odmerjanje (za odrasle ali otroke) je najprimernejše. Klinični podatki kažejo, da imajo otroci večji očistek flukonazola kot odrasli. Za doseg primerljive sistemske izpostavljenosti odmerki po 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustrezajo odmerkom po 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih.

Varnost in učinkovitost zdravljenja genitalne kandidoze pri pediatrični populaciji ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti za druge pediatrične indikacije

so opisani v poglavju 4.8. Če je zdravljenje genitalne kandidoze pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) nujno potrebno, mora biti odmerjanje enako kot pri odraslih.

*Donošeni novorojenčki (0 do 27 dni):*

Novorojenčki izločajo flukonazol počasi. Obstaja nekaj farmakokinetičnih podatkov v podporo takemu načinu odmerjanja pri novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

Starostna skupina	Odmerjanje	Priporočila
Donošeni novorojenčki (0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, malčke in otroke dan na 72 ur	Največji odmerek ne sme preseči 12 mg/kg na 72 ur.
Donošeni novorojenčki (od 15 do 27 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot za dojenčke, malčke in otroke dan na 48 ur	Največji odmerek ne sme preseči 12 mg/kg na 48 ur.

### Način uporabe

Flukonazol se lahko daje peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske uporabe na peroralno ali obratno dnevni odmerka ni treba spreminjati.

Kapsule je treba pogoltniti cele. Na učinkovitost zdravila hrana ne vpliva.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, sorodne azolne spojine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasno jemanje terfenadina kontraindicirano pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Flukonazol Lek v večkratnih odmerkih 400 mg dnevno ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P450 (CYP) 3A4, kot so npr. cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin in eritromicin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Tinea capitis

Raziskovali so učinkovitost flukonazola za zdravljenje *tinea capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od griseofulvina, celotna ocena uspešnosti zdravljenja pa je bila manjša za 20%. Flukonazola se za zdravljenje okužbe s *tinea capitis* ne sme uporabljati.

#### Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola pri zdravljenju kriptokoknih okužb na drugih mestih (npr. pljučna ali kožna kriptokokoza) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje drugih oblik endemičnih mikoz, kot so *parakocidioidomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* in *histoplazmoza* so omejeni, zaradi česar ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### Ledvični sistem

Flukonazol je treba previdno uporabljati pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.2).

### Insuficienca nadledvične žleze

Znano je, da ketokonazol povzroča insuficienco nadledvične žleze. Le-ta se lahko pojavi tudi pri flukonazolu, vendar redkeje. Insuficienca nadledvične žleze, ki je povezana s sočasnim zdravljenjem s prednizonom, je opisana v poglavju 4.5 "Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij".

### Jetra, žolčnik in žolčevodi

Flukonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter.

V povezavi s 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 niso opazili nikakršne očitne povezave s skupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika. Škodljivo delovanje na jetra je bilo po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno.

Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem s flukonazolom prišlo do nenormalnih rezultatov jeternih testov, je treba biti pozoren na možnost razvoja resnejše poškodbe jeter.

Bolnika je treba seznaniti s simptomi, ki lahko opozarjajo na resnejšo poškodbo jeter (huda izčrpanost, anoreksija, trdovratna navzea, bruhanje in zlatenica). Zdravljenje s flukonazolom je treba takoj prekiniti, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom.

### Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, vključno s flukonazolom, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Flukonazol povzroča podaljšanje QT intervala z inhibicijo ionskih tokov kalijevih kanalov (I<sub>Kr</sub>). Podaljšanje QT intervala, ki ga povzročajo druga zdravila (na primer amiodaron), se lahko okrepi s zaviranjem citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri bolnikih, ki so jemali flukonazol so med spremljanjem po prihodu zdravila na tržišče zelo redko opazili primere podaljšanja intervala QT in primere *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, kot je strukturna bolezen srca, elektrolitske motnje in sočasna uporaba drugih zdravil, ki je lahko prispevala k temu učinku. Pri bolnikih s hipokalemijo in napredovalim srčnim popuščanjem je večje tveganje za pojav življenjsko nevarnih ventrikularnih aritmij in *torsades de pointes*.

Zdravilo Flukonazol Lek je treba pri bolnikih s potencialno proaritmičnimi stanji uporabljati previdno.



Sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in se presnavljajo preko citokroma P450 (CYP) 3A4, je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### Halofantrin

Za halofantrin se je izkazalo, da pri priporočenem terapevtskem odmerku podaljša interval QTc in je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina zato ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

#### Dermatološke reakcije

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s flukonazolom, so se redko pojavile ekfoliativne kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z AIDS-om so bolj nagnjeni k hujšim kožnim reakcijam na mnoga zdravila. Če se pri bolniku, ki se zdravi s flukonazolom zaradi površinske glivične okužbe, pojavijo kožni izpuščaji in kaže, da so povezani z zdravilom, je treba zdravljenje prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivno/sistemsko glivično okužbo pojavijo izpuščaji, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Zdravljenje s flukonazolom je treba prekiniti, če se pojavijo bulozne lezije ali multiformni eritem.

#### Preobčutljivost

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

#### Citokrom P450

Flukonazol je zmeren zaviralec encimov CYP2C9 in CYP3A4. Flukonazol je tudi močan zaviralec CYP2C19. Bolnike, ki sočasno jemljejo flukonazol in zdravila z ozko terapevtsko širino, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4, je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5).

#### Terfenadin

Sočasno uporabo flukonazola v odmerkih, nižjih od 400 mg na dan in terfenadina je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Sočasna uporaba spodaj navedenih drugih zdravil je kontraindicirana:*

#### Cisaprid:

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali flukonazol in cisaprid so poročali o učinkih na srce, vključno s *torsades de pointes*. V nadzorovani študiji so ugotovili, da je sočasno zdravljenje s flukonazolom v odmerku 200 mg enkrat dnevno in cisapridom v odmerku 20 mg štirikrat dnevno, imelo za posledico pomembno povečanje ravni

cisaprida v plazmi in podaljšanje intervala QT<sub>c</sub>. Sočasno zdravljenje s flukonazolom in cisapridom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Terfenadin:

Ker so se pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azolne pripravke in terfenadin, pojavile hude motnje srčnega ritma kot posledica podaljšanja intervala QT<sub>c</sub>, so opravili študije medsebojnega delovanja. Študija, v kateri so uporabljali flukonazol v odmerku 200 mg dnevno, ni pokazala podaljšanja intervala QT<sub>c</sub>. V drugi študiji, v kateri so bolniki dnevno prejeli 400 mg in 800 mg odmerke flukonazola, je bilo pri bolnikih, ki so dnevno prejeli flukonazol v odmerku 400 mg in več, ob sočasnem jemanju obeh zdravil, pomembno zvišana raven terfenadina v plazmi. Sočasno zdravljenje s terfenadinom in flukonazolom v odmerkih 400 mg ali več je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki prejemajo flukonazol v odmerkih, manjših od 400 mg sočasno s terfenadinom, je treba skrbno spremljati.

#### Astemizol:

Sočasno jemanje flukonazola skupaj z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Povečanje koncentracije astemizola v plazmi lahko povzroči podaljšanje intervala QT in v redkih primerih pojav *torsades de pointes*. Sočasno zdravljenje s flukonazolom in astemizolom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Pimozid:

Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, lahko sočasno jemanje flukonazola skupaj s pimozidom zavre presnavljanja pimozida. Povečane koncentracije pimozida v plazmi lahko povzročijo podaljšanje intervala QT in v redkih primerih pojav *torsades de pointes*. Sočasno jemanje flukonazola in pimozida je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Kinidin:

Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, lahko sočasno jemanje flukonazola skupaj s kinidinom zavre presnavljanja kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in redkim pojavom *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Eritromicin:

Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina lahko poveča nevarnost pojava kardiotsičnosti (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in posledično nenadno srčno smrt. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Sočasna uporaba spodaj navedenih drugih zdravil ni priporočljiva:

#### Halofantrin:

Flukonazol lahko poveča plazemske koncentracije halofantrina zaradi zaviralnega delovanja na CYP3A4. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotsičnosti (podaljšani interval QT, *torsades de pointes*) in posledično nenadne srčne smrti. Te kombinacije se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

#### Zdravila, ki jih je pri sočasni uporabi treba uporabljati previdno:

### Amiodaron:

Sočasna uporaba flukonazola z amiodaronom lahko podaljša interval QT. Pri sočasni uporabi flukonazola in amiodarona je potrebna previdnost, zlasti pri visokih odmerkih flukonazola (800 mg).

### Pri sočasni uporabi spodaj navedenih drugih zdravil je potrebna previdnost in prilagajanje odmerkov:

#### Vpliv drugih zdravil na flukonazol

##### Rifampicin:

Sočasno jemanje flukonazola in rifampicina je za 25 % zmanjšalo AUC in za 20 % skrajšalo razpolovni čas flukonazola. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je treba razmisliti o povečanju odmerka flukonazola.

Študije interakcij so pokazale, da ne pride do klinično pomembnega poslabšanja absorpcije flukonazola, če ga zaužijemo skupaj s hrano, cimetidinom, antacidi ali po obsevanju celega telesa zaradi presaditve kostnega mozga.

##### Hidroklorotiazid:

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja je sočasna uporaba večkratnih odmerkov hidroklorotiazida pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli flukonazol, povečala plazemsko koncentracijo flukonazola za 40 %. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo diuretike, zaradi takšnega učinka ni treba spreminjati odmerjanja flukonazola.

#### Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je zmeren zaviralec citokroma P450 (CYP), izoencimov 2C9 in 3A4. Flukonazol je tudi močan zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih in dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih v nadaljevanju, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Pri sočasni uporabi teh kombinacij zdravil je zato potrebna previdnost, bolnike pa je treba skrbno spremljati. Zaradi dolgega razpolovnega časa flukonazola njegov zaviralni učinek na delovanje encimov vztraja še 4 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s flukonazolom (glejte poglavje 4.3).

##### Alfentanil:

Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko danim alfentanilom (20 mikrogramov/kg) pri zdravih prostovoljcih se je AUC<sub>10</sub> alfentanila povečala za dvakrat, najverjetneje kot posledica zaviranja CYP3A4. Morda je potrebna prilagoditev odmerka alfentanila.

##### Amitriptilin, nortriptilin:

Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu se lahko opravi meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Odmerjanje amitriptilina/nortriptilina je treba, če je to potrebno, prilagoditi.

### Amfotericin B:

Sočasno dajanje flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih miših in pri miših z oslabiljenim imunskim sistemom je pokazala naslednje rezultate: majhen aditiven protiglivični učinek pri sistemski okužbi s *C. albicans*, nobenih medsebojnih delovanj pri intrakranialni okužbi s *Cryptococcus neoformans* in antagonizem obeh zdravil pri sistemski okužbi z *Aspergillus fumigatus*. Kliničen pomen rezultatov teh študij ni znan.

### Antikoagulant:

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, tako kot pri drugih azolnih protiglivičnih zdravilih, poročali o krvavitvah (modricah, krvavitvah iz nosu, krvavitvah v prebavila, hematuriji in meleni) v povezavi s podaljšanjem protrombinskega časa pri bolnikih, ki so prejeli flukonazol sočasno z varfarinom. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom in varfarinom se je protrombinski čas podaljšal do dvakrat, najverjetneje zaradi zaviranja presnove varfarina preko CYP2C9. Pri bolnikih, ki prejema antikoagulate kumarinskega ali indandionskega tipa sočasno s flukonazolom, je treba protrombinski čas skrbno spremljati. Morda je potrebna prilagoditev odmerka antikoagulanta.

### Benzodiazepini (kratko delujoči), t.j. midazolam, triazolam:

Po peroralnem jemanju midazolama je flukonazol povzročil znatno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Pri sočasnem jemanju flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno se je povečala površina pod krivuljo (AUC) midazolama za 3,7-krat, razpolovni čas pa podaljšal za 2,2-krat. Ob sočasni uporabi flukonazola v odmerku 200 mg na dan in triazolama v odmerku 0,25 mg peroralno se je povečala površina pod krivuljo (AUC) triazolama za 4,4-krat, razpolovni čas pa podaljšal za 2,3-krat. Pri sočasni uporabi s flukonazolom so opazili okrepljene in dolgotrajnejše učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki se zdravijo s flukonazolom, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba premisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa je treba ustrezno spremljati.

### Karbamazepin:

Flukonazol zavira presnavljanje karbamazepina, ugotovljeno je bilo 30 % povečanje ravni karbamazepina v serumu. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Glede na razmerje med izmerjenimi koncentracijami in učinkom bi lahko bila potrebna prilagoditev odmerkov karbamazepina.

### Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s pomočjo encima CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Priporočljivo je skrbno spremljanje glede pojava neželenih učinkov.

### Celekoksib:

Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (200 mg dnevno) in celekoksibom (200 mg) se je  $C_{maks}$  celekoksiba povečala za 68 %, AUC pa za 134 %. Med kombinirano uporabo s flukonazolom bo morda potreben polovičen odmerek.

### Ciklofosfamid:

Sočasno zdravljenje s ciklofosfamidom in flukonazolom lahko povzroči povečanje koncentracije 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:

Poročali so o enem smrtnem primeru zastrupitve s fentanilom, zaradi možnega medsebojnega delovanja fentanila in flukonazola. Poleg tega je študija na zdravih prostovoljcih pokazala, da je flukonazol pomembno upočasnil izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do depresije dihanja. Bolnike je treba skrbno spremljati in opazovati morebitno tveganje za depresijo dihanja. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka fentanila.

#### Zaviralci HMG-CoA reduktaze:

Če se flukonazol jemlje sočasno z zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. atorvastatin in simvastatin) ali preko CYP2C9 (npr. fluvastatin), se poveča tveganje za pojav miopatije in rhabdomiolize. Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rhabdomiolize ter spremljati raven kreatin-kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatin-kinaze, ali če se pojavi miopatija/rhabdomioliza oziroma obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti.

#### Olaparib:

Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, zvečajo plazemske koncentracije olapariba; sočasna uporaba zato ni priporočljiva. Če se kombinaciji ne moramo izogniti, je treba omejiti odmerek olapariba na 200 mg dvakrat na dan.

#### Imunosupresivi (t.j. ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus):

##### Ciklosporin:

Flukonazol pomembno zveča koncentracijo in AUC ciklosporina. Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom v odmerku 200 mg na dan in ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) je prišlo do 1,8-kratnega povečanja AUC ciklosporina. To kombinacijo se lahko uporabi ob zmanjšanju odmerka ciklosporina glede na njegovo koncentracijo.

##### Everolimus:

Čeprav tega niso raziskovali v pogojih *in vitro* ali *in vivo*, lahko flukonazol zviša serumske koncentracije everolimusa z zaviranjem CYP3A4.

##### Sirolimus:

Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno z zaviranjem presnavljanja sirolimusa, ki poteka preko CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo zdravil je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oz. izmerjene koncentracije.

##### Takrolimus:

Flukonazol lahko poveča serumske koncentracije peroralno zaužitega takrolimusa do petkrat, zaradi zaviranja presnove takrolimusa preko CYP3A4 v črevesu. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih sprememb. Povečane ravni takrolimusa so povezovali z nefrotoksičnostjo. V

odvisnosti od koncentracije takrolimusa je treba zmanjšati odmerke peroralno danega takrolimusa.

#### Losartan:

Flukonazol zavira presnavljanje losartana v njegov aktiven presnovek (E-31 74), ki je odgovoren za pretežni del antagonističnega delovanja na receptorje za angiotenzin II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati njihov krvni tlak.

#### Metadon:

Flukonazol lahko poveča serumsko koncentracijo metadona. Morda bo treba prilagoditi odmerek metadona.

#### Nesteroidna protivnetna zdravila:

Vrednosti  $C_{maks}$  in AUC flurbiprofena sta se povečali za 23 % oziroma 81%, kadar se je to zdravilo dajalo sočasno s flukonazolom v primerjavi z dajanjem samega flurbiprofena. Podobno sta se vrednosti  $C_{maks}$  in AUC farmakološko aktivne izomere [S-(+)-ibuprofen] povečali za 15 % oziroma 82 %, kadar se je flukonazol uporabljal sočasno z racemnim ibuprofenom (400 mg) v primerjavi z dajanjem racemnega ibuprofena samega.

Čeprav tega niso posebej preučevali, pa flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID), ki se presnavljajo preko CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Priporočljivo je pogosto spremljanje glede pojava neželenih in škodljivih učinkov v povezavi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Morda bo treba prilagoditi odmerek nesteroidnega protivnetnega zdravila.

#### Fenitoin:

Flukonazol zavira presnavljanje fenitoina v jetrih. Sočasna uporaba ponavljajočih se odmerkov 200 mg flukonazola in 250 mg fenitoina intravensko je povzročila 75-odstotno povečanje AUC<sub>24</sub> fenitoina in 128-odstotno povečanje  $C_{min}$ . Pri sočasni uporabi obeh zdravil je treba preverjati koncentracijo fenitoina, da bi preprečili škodljive učinke fenitoina.

#### Prednizon:

Poročali so o primeru, ko se je pri bolniku, pri katerem je bila opravljena presaditev jeter in ki je prejemal prednizon, pojavila akutna insuficienca skorje nadledvične žleze po zaključku trimesečnega zdravljenja s flukonazolom. Zaradi prekinitve zdravljenja s flukonazolom je domnevno prišlo do okrepljenega delovanja CYP3A4 in posledično do hitrejšega presnavljanja prednizona. Bolnike, ki se dalj časa zdravijo s flukonazolom in prednizonom, je treba ob prenehanju zdravljenja s flukonazolom skrbno spremljati glede pojava insuficience skorje nadledvične žleze.

#### Rifabutin:

Flukonazol povečuje koncentracijo rifabutina v serumu, kar ima za posledico, da se vrednost AUC rifabutina poveča za do 80 %. Pri bolnikih, sočasno zdravljenih s flukonazolom in rifabutinom, so poročali o pojavu uveitisa. Pri sočasnem zdravljenju je treba biti pozoren na znake zastrupitve z rifabutinom.

### Sakvinavir:

Flukonazol poveča AUC in  $C_{max}$  sakvinavirja za približno 50 % oz. 55 % zaradi zaviranja presnavljanja sakvinavira v jetrih, ki poteka preko CYP3A4, in zaviranja P-glikoproteina. Medsebojnih delovanj s sakvinavirom/ritonavirovom niso preučevali in so lahko bolj izrazita. Morda bo treba prilagoditi odmerke sakvinavira.

### Sulfonilsečnine:

Pri zdravih prostovoljcih se je pokazalo, da flukonazol podaljša plazemski razpolovni čas sočasno zaužitih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida). Pri sočasnem dajanju je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine.

### Teofilin:

V s placebom nadzorovani študiji medsebojnega delovanja je imelo 14-dnevno dajanje 200 mg odmerka flukonazola za posledico 18 % zmanjšanje povprečne hitrosti izločanja teofilina iz plazme. Bolnike, ki dobivajo visoke odmerke teofilina, ali so zaradi nekega drugega vzroka bolj izpostavljeni škodljivim učinkom teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom skrbno spremljati glede znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo toksični učinki, je treba zdravljenje prilagoditi.

### Tofacitinib:

Izpostavljenost tofacitinibu je povečana pri sočasnem dajanju z zdravili, ki so tako zmerni inhibitorji CYP3A4 kot močni inhibitorji CYP2C19 (npr. flukonazol). Zato je priporočljivo, da se, v primerih ko se uporablja flukonazol v kombinaciji s tofacitinibom, zmanjša odmerka tofacitiniba na 5 mg enkrat na dan.

### Vinka alkaloidi:

Čeprav tega niso raziskovali, pa flukonazol lahko poveča ravni vinka alkaloidov v plazmi (npr. vinkristina in vinblastina) in povzroči nevrotoksičnost, ki je lahko posledica zaviralnega učinka na CYP3A4.

### Vitamin A:

Opisan je primer bolnika, ki se je sočasno zdravil z vse-trans-retinoidno kislino (kislinsko obliko vitamina A) in flukonazolom, pri katerem so se pojavili neželeni učinki na osrednjem živčnem sistemu v obliki možganskega psevdotumorja, ki pa je izginil po prenehanju zdravljenja s flukonazolom. Ta kombinacija se lahko uporablja, vendar se je treba zavedati pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov na osrednji živčni sistem.

### Vorikonazol (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4):

Sočasna peroralna uporaba vorikonazola (400 mg Q12 ur 1 dan, nato 200 mg Q12 ur 2,5 dni) in peroralna uporaba flukonazola (400 mg 1. dan, nato 200 mg Q24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških je povzročila porast  $C_{max}$  vorikonazola v povprečju za 57 % (90 % IZ: 20 %, 107 %) ter porast  $AUC_T$  za 79 % (90 % IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšanje odmerka in/ali pogostnosti uporabe vorikonazola in flukonazola, ki bi odpravila ta učinek, nista bila ugotovljena. Če se vorikonazol pri bolniku uporabi po flukonazolu, je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava z vorikonazolom povezanih neželenih učinkov.

### Zidovudin:

Flukonazol poveča  $C_{maks}$  in AUC zidovudina za 84 % oziroma 74 %, zaradi za približno 45 % zmanjšane očistka peroralno uporabljenega zidovudina. 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. Morda bo treba zmanjšati odmere zidovudina.

#### Azitromicin:

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

#### Peroralni kontraceptivi:

Opravljeni sta bili dve študiji farmakokinetike ob sočasnem jemanju peroralnega kontraceptiva in flukonazola v večkratnih odmerkih. Flukonazol v odmerku 50 mg ni pomembno vplival na raven hormonov, pri odmerku 200 mg dnevno pa se je AUC etinilestradiola povečala za 40 % in levonorgestrola za 24 %. Glede na to je le malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje flukonazola v navedenih količinah vplivalo na učinkovitost sočasno uporabljenega peroralnega kontraceptiva.

#### Ivakaftor:

Sočasna uporaba ivakaftorja, cistično fibroznega transmembranskega regulatorja prevodnosti (CFTR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), je za 3-krat povečala izpostavljenost ivakaftorju in za 1,9-krat hidrosimetil-ivakaftorju (M1). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zmerne zaviralce CYP3A (kot sta flukonazol in eritromicin), je priporočeno zmanjšanje odmerka ivakaftorja na 150 mg na dan.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Opazovalna študija kaže na povečano tveganje spontanega splava pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom v prvem trimesečju.

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 toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Flukonazol se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru potencialno življenjsko ogrožajočih okužb.

### Dojenje



Flukonazol prehaja v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne plazemskim (glejte poglavje 5.2). Z dojenjem se lahko nadaljuje po enkratnem odmerku 150 mg flukonazola. Dojenje ni priporočljivo pri ponavljajoči se uporabi ali pri uporabi visokih odmerkov flukonazola. Razvojne in zdravstvene koristi dojenja je treba upoštevati skupaj s klinično potrebo matere za Flukonazol Lek in morebitnimi škodljivimi učinki zdravila Flukonazol Lek na doječe otroke ali stanja matere.

#### 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 vplivu flukonazola na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotičnosti ali epileptičnih krčev (glejte poglavje 4.8) med zdravljenjem z zdravilom Flukonazol Lek in jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če se pojavi kateri od teh simptomov.

### 4.8 Neželeni učinki

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

Med zdravljenjem s flukonazolom so opažali in poročali o naslednjih neželenih učinkih, pri katerih so bile pogostnosti pojavljanja naslednje: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
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		zaspanost, nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol	epileptični krči, parestezija, omotičnost,	tremor	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
		motnje okušanja		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		vrtočlavičica		
<b>Srčne bolezni</b>			<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	zaprtje, dispepsija, flatulenca, suha usta		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat amino transferaze (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 (glejte poglavje 4.4)	odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodbe jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	izpuščaji zaradi jemanja zdravila* (glejte poglavje 4.4), urtikarija (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	toksična epidermalna nekroliza, (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna generalizirana eksantematozna-pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, otekanje obraza, alopecija	neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mialgija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost, slabo splošno počutje, astenija, vročina		

\* vključno s fiksiranim izpuščajem zaradi zdravila (FDE – Fixed Drug Eruption)

#### Pediatrična populacija

Vzorec in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov in nenormalnosti pri laboratorijskih preverjanjih, zabeleženih med potekom kliničnih preizkušanj pri otrocih, brez simptomov genitalnih kandidaz, sta primerljiva s tistimi, ki jih je mogoče opaziti pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja flukonazola. Sočasno je bilo poročano o pojavu halucinacij in paranoidnega obnašanja.

V primeru prevelikega odmerjanja lahko zadostuje simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca). Flukonazol se večinoma izloča s sečem; obsežna prisilna diureza bi verjetno povečala hitrost izločanja. Triurna hemodializa zmanjša plazemsko raven za približno 50 %.

#### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola, oznaka ATC: J02AC01.

### Mehanizem delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola pri glivicah, ki poteka preko citokroma P-450, nujne stopnje 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 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*

V okoliščinah *in vitro* flukonazol deluje protiglivično na večino klinično običajnih vrst *Candida* (vključno s *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Za *C. glabrata* je značilno široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol. Flukonazol *in vitro* deluje 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 proti eksperimentalnim mikozi, povzročeni s *Candida* spp. V kliničnih študijah je linearno razmerje med AUC in odmerkom flukonazola skoraj 1:1. 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.

### Mehanizmi odpornosti

*Candida* spp so razvile številne mehanizme odpornosti proti azolskim protiglivičnim sredstvom. Za glivične seve, ki so razvili enega ali več teh mehanizmov odpornosti, je znano, da kažejo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, ki neugodno vplivajo na učinkovitost *in vivo* in klinično učinkovitost.

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 podlagi 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; določene pa so bile v glavnem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitve 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 spodnji tabeli:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto povezane mejne koncentracije (S≤/R>)					Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto <sup>A</sup> 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 = ni 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 uporabnost) presega 90 % koncentracije, dosežene po intravenski uporabi. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Največje koncentracije v plazmi so dosežene od 0,5 do 1,5 ure po zaužitju odmerka na tešče.

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 preučevane telesne tekočine. Vrednosti flukonazola v slini in sputumu so podobne vrednostim v plazmi. Pri bolnikih z glivičnim

meningitisom znašajo vrednosti flukonazola v likvorju približno 80 % odgovarjajočih plazemskih koncentracij.

Visoke koncentracije v koži, ki presegajo serumske koncentracije, doseže flukonazol v plasteh stratum corneum, epidermis-dermis in v ekrinem znoju. Flukonazol se kopiči v plasti stratum corneum. Pri odmerku 50 mg enkrat na dan je bila koncentracija flukonazola po 12 dneh 73 mikrogramov/g, 7 dni po prekinitvi zdravljenja pa je bila še vedno 5,8 mikrogramov/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je bila 7. dan koncentracija flukonazola v plasti stratum corneum 23,4 mikrogramov/g, 7 dni po drugem odmerku pa še vedno 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 manjšem obsegu. Samo 11 % radioaktivnega odmerka se v obliki presnovkov izloča s sečem. Flukonazol je zmeren zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Flukonazol je tudi močan zaviralec izoencima CYP2C19.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je približno 30 ur. Glavna pot izločanja so ledvice. Približno 80 % danega odmerka se izloči v seč v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine. Očistek flukonazola je sorazmeren z očistkom kreatinina. Dokazov o presnovkih v obtoku ni.

Dolg razpolovni čas izločanja iz plazme omogoča zdravljenje vaginalne kandidiaze z enkratnim odmerkom ter zdravljenje vseh drugih indikacij z odmerki enkrat na teden.

### 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 hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

### Farmakokinetika med laktacijo

V farmakokinetičnih študijah na desetih doječih materah, ki so začasno ali trajno prenehale dojiti svoje dojenčke, so ocenjevali koncentracije flukonazola v plazmi in materinem mleku v 48 urah po enkratnem odmerku 150 mg flukonazola. Flukonazol so zaznali v materinem mleku s povprečno koncentracijo približno 98 % tiste v materini plazmi. Povprečna vrednost koncentracije v materinem mleku je bila 5,2 ure po prejemu odmerka 2,61 mg/l. Ocenjeni dnevni odmerek flukonazola za dojenčke prejet iz materinega mleka (ob predpostavki, da je povprečna poraba mleka 150 ml/kg/dan) glede na povprečno koncentracijo v mleku je 0,39 mg/kg/dan, kar je približno 40 % priporočenega odmerka za novorojenčke (<2 tedna starosti) ali 13 % priporočenega odmerka za dojenčke s kandidozo sluznice.

### Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili pri 113 pediatričnih bolnikih v 5 študijah; 2 študiji sta bili študiji posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati, ker je bila med študijo zamenjana farmacevtska oblika. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe.

Po dajanju 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 bil 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 gestacijske starosti 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 ure. 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 bili 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 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 izpostavljanjih, 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 peroralno v odmerkih 2,5, 5 ali 10 mg/kg/dan (približno 2-7 kratnik odmerka, priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali 5 ali 10 mg/kg/dan, je bila pogostnost pojavljanja hepatocelularnih adenomov večja.

### Mutagenost

Pri preskušanju mutagenosti so ugotovili, da je flukonazol s presnovno aktivacijo ali brez nje negativen pri 4 sevih *Salmonella typhimurium* in pri sistemu mišjega limfoma L5178Y. Citogenetske študije *in vivo* (celice kostnega mozga glodalcev po peroralnem dajanju flukonazola) ter *in vitro* (človeški limfociti, izpostavljeni flukonazolu v odmerku 1.000 µg/ml) niso pokazale znakov kromosomskih mutacij.

### 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 opazali več anatomskih nepravilnosti pri plodu (več reber kot je normalno, 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 so skladni z zmanjšanjem koncentracije estrogena, ki ga povzročijo veliki odmerki flukonazola in so specifični 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**

#### Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat  
natrijev lavrilsulfat

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
titanov dioksid (E171)

#### **[Dodatno za 50 mg/100 mg trde kapsule]:**

modro barvilo (Brilliant blue FCF (E133))

### **6.2 Inkompatibilnosti**



Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Trde kapsule so pakirane v PVC/PVDC/ Alu pretisni omot in vstavljene v škatlo.

#### **[50, 100 mg trde kapsule]:**

Pakiranje vsebuje 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul.

#### **[150 mg trde kapsule]:**

Pakiranje vsebuje 1, 2, 4, 6 in 12 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Flukonazol Lek 50 mg trde kapsule: H/05/00636/001-009  
Flukonazol Lek 100 mg trde kapsule: H/05/00636/010-018  
Flukonazol Lek 150 mg trde kapsule: H/05/00636/019-023

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.03.2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 11.03.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25.10.2018