

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flukonazol Baxter 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 2 mg flukonazola.

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg flukonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 15,4 mmol natrija (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Flukonazol Baxter je indicirano pri odraslih 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 ustna higiena ali lokalno zdravljenje ne zadoščata.

Zdravilo Flukonazol Baxter je indicirano pri odraslih za profilakso:

- ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev,
- ponovitve orofaringealne ali ezofagealne kandidoze pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev,
- okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot npr. bolniki s hematološkimi malignimi obolenji, ki prejemajo kemoterapijo ali bolniki, ki prejemajo presadke krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).

Zdravilo Flukonazol Baxter je indicirano pri novorojenčkih, dojenčkih, malčkih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let:

- zdravilo Flukonazol Baxter se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustna votlina in žrelo, požiralnik), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za

profilakso okužb s kandido pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Flukonazol Baxter se lahko uporablja tudi za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z velikim tveganjem za ponovitev okužbe (glejte poglavje 4.4).

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

Upoštevati je treba uradne smernice glede pravilne uporabe antimikotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek mora temeljiti na naravi in izrazitosti glivične okužbe.

Zdravljenje okužb, ki zahtevajo večkratno odmerjanje zdravila, je treba nadaljevati, dokler klinični parametri ali laboratorijski 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 življenjsko ogrožajočih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg
	▪ vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem ponovitve	200 mg na dan	neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg	od 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 jih je mogoče pripisati kandidemiji.	
Zdravljenje kandidoze sluznic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 dlje časa
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 dlje časa
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kandidurija 	200 mg do 400 mg na dan	7 do 21 dni pri bolnikih z močno oslabeledim delovanjem imunskega sistema lahko

			zdravljenje traja dlje časa
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kronična atrofična kandidoza 	50 mg na dan	14 dni
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kronična kandidoza sluznic in kože 	50 mg do 100 mg na dan	do 28 dni daljša obdobja zdravljenja, odvisno od izrazitosti okužbe, kot tudi od prisotne oslabelosti imunskega sistema in okužbe
Preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev okužbe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kandidoza ustne votline in žrela 	100 mg do 200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	neomejeno trajanje zdravljenja pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
Profilaksa okužb s kandido		200 mg do 400 mg	zdravljenje se mora začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in se mora nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, po tem, ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1.000 celic na mm ³

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na ledvično delovanje bolnika (glejte “Okvara ledvic”).

Okvara ledvic

Flukonazol se kot nespremenjena zdravilna učinkovina izloča pretežno v urin. Pri zdravljenju z enkratnim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolnikom (vključno s pediatrično populacijo), ki imajo okvarjeno delovanje ledvic in dobivajo večkratne odmerke flukonazola, je treba kot začetni odmerek dati od 50 mg do 400 mg, kar izhaja iz priporočenega dnevnega 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 na dializi morajo prejeti 100% priporočenega odmerka po vsaki dializi; v dneh, ko se dializa ne izvaja, pa 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 okvarjenim 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 Flukonazol Baxter se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic glejte odmerjanje pri “ Okvara ledvic”.

Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z insuficienco ledvic niso raziskovali (za novorojenčke, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte spodaj). *Dojenčki, malčki in otroci (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 velikim tveganjem ponovitve okužbe	odmerek: 6 mg/kg na dan	odvisno od izrazitosti obolenja

<ul style="list-style-type: none"> profilaksa 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 (od 12 do 17 let)

Zdravnik, ki bo predpisal zdravilo, 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. Za doseganje primerljive sistemske izpostavljenosti so odmerki 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustrezni odmerkom 3,6 in 12mg/kg pri otrocih.

Novorojenčki (od 0 do 27 dni)

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

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

Način uporabe

Zdravilo Flukonazol Baxter lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način uporabe odvisen od kliničnega stanja bolnika.

Pri prehodu z intravenske na peroralno uporabo, ali obratno, dnevnega odmerka ni treba spreminjati.

Hitrost dajanja intravenske infuzije ne sme preseči 10 ml/min.

Pri bolnikih, ki potrebujejo omejen vnos natrija ali tekočin, je potrebno pozornost nameniti hitrosti dajanja tekočine.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Glede na rezultate študije medsebojnega delovanja večkratnih odmerkov je sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol 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 zdravljenja pa je znašala manj kot 20%. Zdravila Flukonazol Baxter se zato ne sme uporabljati za zdravljenje *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze na drugih mestih (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 endemične mikoze, kot so *parakokcidioidomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* in *histoplazmoza*, so omejeni, zato ni mogoče dati posebnih priporočil o odmerjanju.

Sečila

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

Insuficienca nadledvične žleze

Znano je, da ketokonazol povzroča insuficienco nadledvične žleze in to se lahko, čeprav so to redko opazili, nanaša tudi na flukonazol. Insuficienca nadledvične žleze, povezana s sočasnim zdravljenjem s prednizonom, je opisana v poglavju 4.5 *Vpliv flukonazola na druga zdravila*.

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Flukonazol Baxter je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro 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 očitne povezanosti s celokupnim dnevним odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika niso opazili. Hepatotoksičnost flukonazola na jetra je bila po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna.

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 flukonazol, 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 sočasnimi dejavniki tveganja, npr. strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku.

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

Halofantrin

Halofantrin v priporočenem zdravilnem odmerku 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 ekfoliativne kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Bolniki z AIDS-om so bolj nagnjeni k hudim kožnim reakcijam na številna zdravila. Če se pri bolniku, zdravljenu 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 s flukonazolom prekiniti, če se pojavijo bulozne spremembe ali multififormni 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 hkrati z zdravilom Flukonazol Baxter dobivajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, katerih presnova poteka preko CYP2C9 in CYP3A4, je treba spremljati (glejte poglavje 4.5).

Terfenadin

Sočasno uporabo terfenadina s flukonazolom v odmerkih manjših od 400 mg na dan je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.3. in 4.5).

Kandidioza

Študije so pokazale naraščajočo prevalenco okužb z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*. Te so pogosto naravno odporne (npr. *C. krusei* in *C. auris*) ali kažejo zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Pri takih okužbah bo v primeru neučinkovitosti zdravljenja morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, zato svetujemo, naj upoštevajo prevalenco odpornosti na flukonazol pri različnih vrstah *Candida*.

Dermatološke reakcije

Poročali so o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 0,154 mmol natrija na ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

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*. V nadzorovani študiji so ugotovili, da sočasna uporaba 200 mg flukonazola enkrat na dan in 20 mg cisaprida štirikrat na dan privede do pomembno povečanih koncentracij cisaprida v plazmi in do podaljšanja intervala QTc.

Sočasna uporaba flukonazola in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Zaradi pojava resnih motenj srčnega ritma, ki so se zaradi podaljšanja intervala QTc pojavile pri bolnikih, sočasno zdravljenih z azolskimi antimikotiki in terfenadinom, so izvedli študije interakcij. 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 flukonazola v odmerku 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 s terfenadinom uporabljajo flukonazol v odmerkih, manjših od 400 mg, je treba skrbno spremljati.

Astemizol: Sočasna uporaba flukonazola in astemizola 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 pojavom *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 kardiotsičnih učinkov (podaljšanje QT intervala, *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 kardiotsičnih učinkov (podaljšanje QT intervala, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Amiodaron: Sočasna uporaba flukonazola z amiodaronom lahko podaljša interval QT. Zato je pri sočasni uporabi flukonazola in amiodarona potrebna previdnost, zlasti pri velikih

odmerkih flukonazola (800 mg).

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

Hidroklorotiazid: V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja je sočasno dajanje večkratnih odmerkov hidroklorotiazida zdravim prostovoljcem, ki so prejeli flukonazol, za 40 % zvečalo koncentracijo flukonazola v plazmi. Učinek te velikosti ne bi smel zahtevati spremembe v odmerjanju flukonazola pri osebah, ki sočasno prejemajo diuretike.

Vpliv flukonazola na druga zdravila

Flukonazol je močan zaviralec izoencima 2C9 citokroma P450 (CYP) in zmeren zaviralec CYP3A4. Flukonazol je prav tako zaviralec izoencima CYP2C19. Poleg opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, opisanih spodaj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo preko CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost, bolnike pa je treba skrbno 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) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ alfentanila 2-kratno povečala, verjetno zaradi zavrtja CYP3A4.

Morda je potrebna prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Na začetku kombiniranega zdravljenja in po enem tednu lahko opravimo meritve 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 sledeče 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.

Antikoagulant: 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 preko CYP2C9. Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulate kumarinskega ali indanedionskega tipa sočasno s

flukonazolom, je treba skrbno spremljati protrombinski čas. Morda je potrebna prilagoditev odmerka antikoagulant.

Benzodiazepini (kratko 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 za 3,7-krat in razpolovni čas za 2,2-krat. Flukonazol v odmerku 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku 0,25 mg peroralno, je povečal AUC triazolama za 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, opazili pa so, da se je njegova koncentracija v serumu povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Glede na meritve koncentracije in učinka je morda potrebna prilagoditev odmerka karbamazepina.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo preko CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Priporočljivo je pogosto spremljanje 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 bo lahko potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosfamid: 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. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka fentanila.

Zaviralci HMG CoA reduktaze: Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG CoA, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali preko 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 uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA prekiniti.

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) se je AUC ciklosporina povečala za 1,8-krat. To kombinacijo je mogoče uporabiti ob zmanjšanju odmerka ciklosporina glede na koncentracijo ciklosporina.

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

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

Takrolimus: Flukonazol lahko do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa, zaradi zaviranja presnove takrolimusa 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 bo 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 preko CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Priporočljivo je pogosto spremljanje glede pojava neželenih in toksičnih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Morda bo treba prilagoditi odmerek 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 AUC₂₄ fenitoina za 75 % in C_{min} za 128 %. Da bi se izognili toksičnim učinkom fenitoina, je treba med sočasno uporabo preverjati koncentracije fenitoina v serumu.

Prednizon: Opisan je primer bolnika s presajenimi jetri, ki so ga zdravili s prednizonom, pri katerem je po prenehanju trimesečnega zdravljenja s flukonazolom prišlo do akutne insuficience skorje nadledvične žleze. Prenehanje zdravljenja s flukonazolom je domnevno povzročilo povečano aktivnost CYP3A4, to pa je privedlo do povečane presnove prednizona. Bolnike, ki se dolgo časa zdravijo s flukonazolom in prednizonom, je treba po prenehanju uporabe flukonazola skrbno spremljati zaradi možnosti pojava insuficience skorje nadledvične žleze.

Rifabutin: Flukonazol poveča serumsko koncentracijo rifabutina, kar privede v povečanje AUC rifabutina do 80%. Poročali so o primerih uveitisa 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 sakvinavirjem/ritonavirjem niso preučevali, lahko pa so izrazitejša. Morda bo potrebna 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 študiji medsebojnega delovanja, nadzorovani s placebom, 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 zaradi znakov škodljivih učinkov teofilina. Če se pojavijo znaki toksičnih učinkov, je treba zdravljenje prilagoditi.

Vinka alkaloidi: Čeprav tega niso raziskovali, lahko flukonazol poveča koncentracije vinka alkaloidov (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, CYP2C19 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur 2 dni in pol) in peroralna uporaba flukonazola (400 mg 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% CI: 20%, 107%) in AUC_{τ} za 79% (90% CI: 40%, 128%). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola in flukonazola, 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 % zmanjšanega 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 prejema to kombinacijo, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z zidovudinom. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek zidovudina.

Azitromicin: V odprti, randomizirani, trismerni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1.200 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 povečala 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.

Ivakaftor: Sočasna uporaba ivakaftorja, spodbujevalca 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

Podatki pri več tisoč nosečnicah, zdravljenih s kumulativnim odmerkom ≤ 150 mg flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti, ne kažejo zvečanja celokupnega tveganja za malformacije ploda. V eni obsežni opazovalni kohortni študiji je bila izpostavljenost peroralnemu flukonazolu v prvem trimesečju povezana z majhnim zvečanjem tveganja za malformacije mišično-skeletnega sistema, ki je ustrezalo približno 1 dodatnemu primeru na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki ≤ 450 mg, v primerjavi z ženskami, ki so se zdravile s topikalnimi azoli, in približno 4 dodatnim primerom na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki nad 450 mg. Prilagojeno relativno tveganje je znašalo 1,29 (95 % IZ od 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralni odmerek flukonazola in 1,98 (95 % IZ od 1,23 do 3,17) za odmerke flukonazola, večje od 450 mg.

Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radiohumeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so za zdravljenje kokcidioidomikoze najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke flukonazola (400–800 mg na dan). 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 je to nujno potrebno.

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

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 flukonazola na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile opravljene.

Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med uporabo zdravila Flukonazol Baxter in jim svetovati, da naj 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, diareja, navzea, bruhanje, povečana raven alanin aminotransferaze, povečana raven aspartat aminotransferaze, povečana raven alkalne fosfataze v krvi in kožni izpuščaji.

V povezavi z zdravljenjem s flukonazolom so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem s flukonazolom so opažali in poročali o naslednjih neželenih učinkih z naslednjo pogostnostjo 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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		somnolenca, nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, parestezija,	tremor	

		omotica, motnje v zaznavanju okusa		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica		
Srčne bolezni			<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bruhanje, diareja, navzea	zaprtje, 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 (glejte poglavje 4.4)	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)*, urtikarija (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura		
--------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------	--	--

*vključno s fiksnim medikamentoznim izpuščajem

Pediatrična populacija

Vzorec in incidenca neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušnji pri otrocih, sta primerljiva tistim 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 ter s tem povezanimi halucinacijami in paranoidnim vedenjem.

V primeru prevelikega odmerjanja lahko zadostuje simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in po potrebi tudi izpiranjem želodca).

Flukonazol se v veliki meri izloča v urin; forsirana volumska diureza bi verjetno pospešila hitrost izločanja. Triurna hemodializa zmanjša koncentracije v plazmi približno za 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, 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 odmerku 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* (vključno z *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* izkazuje zmanjšano občutljivost na flukonazol, medtem ko sta *C. krusei* in *C. auris* odporni 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*.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja korelacija med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo pri eksperimentalnih mikozah, povzročenih 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 ustni votlini, 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

Glivice *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 kažejo velike minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za flukonazol, kar neugodno vpliva na učinkovitost *in vivo* in klinično učinkovitost. Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne spadajo med *C. albicans*, in imajo pogosto naravno zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*) ali so odporne nanj (npr. *Candida krusei*, *C. auris*). Pri takih okužbah je morda 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 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 spodnji razpredelnici:

Antimikotik	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 podlagi 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 peroralno absorpcijo. 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 polnilnega 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, pri čemer se približno 80 % uporabljenega odmerka izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo. Očistek flukonazola je sorazmeren z očistkom 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 okvarah ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (GFR < 20 ml/min) se je razpolovni čas podaljšal s 30 na 98 ur. Posledično je treba zmanjšati odmerek. Flukonazol se odstrani s hemodializo in v manjšem obsegu s peritonealno dializo. Po treh urah izvajanja hemodialize se iz krvi odstrani približno 50% flukonazola.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili pri 113 pediatričnih bolnikih iz 5 študij; 2 študiji sta bili študiji enkratnega odmerka, 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 pri otrocih, starih 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 enkratnem 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 enkratnem 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 telesna masa ob porodu 0,9 kg (razpon: od 0,75 do 1,10 kg). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; 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 enkratni 50 mg peroralni 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. Zato se zdi, da so spremembe v porazdelitvi 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 izpostavljenostih, ki so znatno presegale izpostavljenost pri človeku, kar nakazuje na 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 priporočenega odmerka 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 peroralni administraciji flukonazola) ter *in vitro* (človeški limfociti, izpostavljeni flukonazolu v odmerku 1.000 µg/ml) niso pokazale znakov kromosomskih mutacij.

Toksični vplivi na sposobnost razmnoževanja

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 več so opazili povečanje 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 intravenskih odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg 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; to je specifično za določeno živalsko vrsto. Pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom, takih hormonskih sprememb niso opazili (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Po odprtju je potrebno neporabljeno infuzijsko raztopino zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj. Če se jih ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8°C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prozorna viala, neprepustno zaprta z zamaškom iz butilne gume in aluminijastim pokrovčkom in zaščitena s plastično zaporko.

Velikost pakiranja: 100 ml x 1

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Flukonazol Baxter je združljivo z naslednjimi raztopinami za dajanje:

- a) 5 % in 20 % dekstroza
- b) Ringerjeva raztopina
- c) Hartmannova raztopina
- d) kalijev klorid v dekstrozi
- e) 4,2 % in 5 % natrijev bikarbonat
- f) 3,5 % aminozin
- g) natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)

h) Dialaflex (6,36 % raztopina za interperitonealno dializo)

Flukonazol se lahko infundira s katero od zgoraj omenjenih raztopin po obstoječi liniji. Čeprav posebnih inkompatibilnosti niso zabeležili, pa mešanje s katerim koli drugim zdravilom pred infundiranjem ni priporočljivo.

Raztopina za infundiranje je samo za enkratno uporabo.

Redčenje je treba opraviti pod aseptičnimi pogoji. Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati, zaradi morebitne prisotnosti delcev ali spremembe barve. Raztopino se lahko uporabi le, če je bistra in brez delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE, Utrecht,
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/00635/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 7. 7. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 9. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 01. 2023