

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flukonazol Vitabalans 150 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg flukonazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, konveksna tableta z obliko kapsule, z razdelilno zarezo na eni strani. Velikost: širina 7,5 mm, dolžina 18 mm.

Tableto se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Flukonazol Vitabalans 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 Vitabalans 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, z velikim tveganjem 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 bolnikih, ki prejemajo presadke krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).

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

Zdravilo Flukonazol Vitabalans se uporablja za zdravljenje sluznične kandidoze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidoze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje kandidoz pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zdravilo Flukonazol Vitabalans 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 so rezultati znani, je treba zdravljenje 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 ponovljene odmerke, je treba nadaljevati dokler klinični parametri ali laboratorijske preiskave ne pokažejo, da je aktivna glivična okužba izzvenela. Posledica prekratkega časa zdravljenja je lahko ponoven pojav aktivne okužbe.

Odrasli

<u>Indikacije</u>	<u>Odmerjanje</u>	<u>Trajanje zdravljenja</u>	
Kriptokokoza	- Zdravljenje kriptokoknega meningitisa	Začetni odmerek: 400 mg prvi dan Nadaljni odmerki: 200 mg do 400 mg enkrat na dan	Običajno vsaj 6 do 8 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 odmerek 200 mg na dan.
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg enkrat na dan	11 do 24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika. Odmerek 800 mg na dan se lahko uporabi pri nekaterih okužbah, zlasti pri okužbi mening.
Invazivna kandidoza		Začetni odmerek: 800 mg prvi dan Nadaljni odmerki: 400 mg enkrat na dan	Na splošno je priporočeno trajanje zdravljenja kandidemije 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in izginotju znakov simptomov, povezanih s kandidemijo.
Zdravljenje sluznične kandidoze	- Orofaringealna kandidoza	Začetni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Nadaljni odmerki: 100 mg do 200 mg enkrat na dan	7 do 21 dni (do remisije orofaringealne kandidoze). Zdravljenje je lahko daljše pri bolnikih z zelo oslABLJENIM imunskim sistemom.
	- Ezofagealna kandidoza	Začetni odmerek: 200 mg do 400 mg prvi dan Nadaljni odmerki: 100 mg do 200 mg enkrat na dan	14 do 30 dni (do remisije ezofagealne kandidoze). Zdravljenje je lahko daljše pri bolnikih z zelo oslABLJENIM imunskim sistemom.
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg enkrat na dan	7 do 21 dni. Zdravljenje je lahko daljše pri bolnikih z zelo oslABLJENIM imunskim sistemom.
	- Kronična atrofična kandidoza	50 mg enkrat na dan	14 dni
	- Kronična mukokutana kandidoza	50 mg do 100 mg enkrat na dan	Do 28 dni. Zdravljenje je lahko glede na izrazitost okužbe in

			stopnjo oslabeledosti imunskega sistema ter okužbe daljše.
Preprečevanje ponovitve sluznične kandidoze pri bolnikih, okuženih s HIV, z velikim tveganjem za ponovitev	- Orofaringealna kandidoza	100 mg do 200 mg enkrat na dan ali 200 mg 3 krat na teden	Časovno neomejeno obdobje pri bolnikih s kronično depresijo imunskega sistema.
	- Ezofagealna kandidoza	100 mg do 200 mg enkrat na dan ali 200 mg 3 krat na teden	Časovno neomejeno obdobje pri bolnikih s kronično depresijo imunskega sistema.
Genitalna kandidoza	- 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 3 odmerkov (1., 4., in 7. dan) nato vzdrževalni odmerek 150 mg enkrat na teden	Vzdrževalni odmerek: 6 mesecev.
Dermatomikoze	- <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 mg do 400 mg enkrat na teden	1 do 3 tedne
		50 mg enkrat na dan	2 do 4 tedne
	- <i>tinea unguium (onihomikoza)</i>	150 mg enkrat na teden	Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler okuženega nohta ne izpodrine nov, zdrav noht. Običajno je čas izraščanja nohtov na prstih rok 3 do 6 mesecev, na prstih nog pa 6 do 12 mesecev. Hitrost rasti se gede na posameznika in starost močno razlikuje. Po uspešnem zdravljenju dolgotrajnih kroničnih okužb se lahko zgodi, da nohti ostanejo nepravilne oblike.
Preprečevanje kandidoz pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200 mg do 400 mg enkrat na dan	Zdravljenje je treba začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in z njim nadaljevati še 7 dni po tem, ko število nevtrofilcev preseže 1.000 celic na mm ³ .

Posebne populacije

Starejši

Odmerek je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte "Okvara ledvic").

Okvara ledvic

Zdravilo Flukonazol Vitabalans se večinoma izloča v urin v nespremenjeni obliki. Pri zdravljenju z enim odmerkom prilagajanje ni potrebno. Bolniki (vključno z pediatrično populacijo) z okvaro ledvic, ki bodo prejeli več odmerkov flukonazola, naj kot začetni odmerek prejmejo 50 do 400 mg flukonazola, skladno s priporočenim dnevnim odmerkom za indikacijo. Po 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 prejeti 100 % priporočenega dnevnega odmerka po vsaki hemodializi; v dneh, ko nimajo dialize, morajo prejeti odmerek, zmanjšan glede na njihov kreatininski očistek.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter 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 Vitabalans se daje v enkratnem dnevnem odmerku.

Za pediatrične bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic glejte odmerjanje pri “Okvara 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):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerjanje</u>	<u>Priporočila</u>
- Sluznična kandidoza	Začetni odmerek: 6 mg/kg Nadaljnji odmerki: 3 mg/kg enkrat na dan	Začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan za hitrejše 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 ponovitev	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. Odmerki po 100, 200 in 400 mg pri odraslih ustrezajo odmerkom po 3, 6 in 12 mg/kg pri otrocih za doseg primerljive sistemske izpostavljenosti.

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, ki podpirajo način odmerjanja pri novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

<u>Starostna skupina</u>	<u>Odmerjanje</u>	<u>Priporočila</u>
Donošeni novorojenčki (od 0 do 14 dni)	Enak odmerek v mg/kg kot pri dojenčkih, malčkih in otrocih se daje 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 pri dojenčkih, malčkih in otrocih se daje na 48 ur	Največji odmerek ne sme preseči 12 mg/kg na 48 ur

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Flukonazol se lahko daje peroralno ali v obliki intravenske infuzije, način dajanja pa je odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu iz intravenske na peroralno uporabo ali obratno dnevnega odmerka ni treba spreminjati.

Razpoložljive jakosti tablet niso primerne za zdravljenje otrok, ki tablet ne morejo pogoltniti, ali za dajanje odmerkov, manjših od 75 mg. V vseh teh primerih je treba uporabiti najprimernejšo farmacevtsko obliko. Zdravnik mora predpisati tisto farmacevtsko obliko in jakost, ki je glede na starost, telesno maso in odmerek najprimernejša. Z zdravilom Flukonazol Vitabalans ni mogoče doseči vseh priporočenih odmerkov, zato je treba preveriti razpoložljivost ostalih zdravil, ki vsebujejo drugačne količine flukonazola.

Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, sorodne azolske 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 Vitabalans 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 *tinee capitis* pri otrocih. Izkazalo se je, da ni učinkovitejši od griseofulvina, celotna ocena uspešnosti zdravljenja pa je bila manjša kot 20 %. Zato se zdravila Flukonazol Vitabalans ne sme uporabljati za zdravljenje okužbe s *tinea capitis*.

Kriptokokoza

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

Globoke endemične mikoze

Dokazi o učinkovitosti flukonazola pri zdravljenju drugih oblik endemičnih mikoze, kot so *parakoccidiodomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* in *histoplazmoza* so omejeni, zato za odmerjanje ni mogoče dati priporočil.

Ledvični sistem

Zdravilo Flukonazol Vitabalans 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, ki se lahko pojavi tudi pri flukonazolu, vendar redkeje. Insuficienca nadledvične žleze, povezana s sočasnim zdravljenjem s prednizolonom, je opisana v poglavju 4.5 »**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**«.

Hepatobiliarni sistem

Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je treba zdravilo Flukonazol Vitabalans uporabljati previdno.

V povezavi z zdravilom Flukonazol Vitabalans so bili predvsem pri bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi opisani redki primeri hude hepatotoksičnosti, tudi s smrtnim izidom. V primerih hepatotoksičnosti, povezanih s flukonazolom, niso opazili nikakršne očitne povezave s skupnim dnevnim odmerkom, trajanjem zdravljenja, spolom ali starostjo bolnika. Hepatotoksičnost zaradi flukonazola je bila po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna.

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

Bolnika je treba seznaniti s simptomi, ki lahko kažejo 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 intervala QT z zaviranjem ionskih tokov kalijevega kanala (I_{Kr}). Podaljšanje intervala QT, ki ga povzročajo druga zdravila (na primer amiodaron), se lahko okrepi z zaviranjem citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri bolnikih, ki so jemali flukonazol so med spremljanjem zdravila po prihodu 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 tveganje za pojav življenjsko nevarnih ventrikularnih aritmij in *torsades de pointes* večje.

Pri bolnikih s potencialno proaritmičnimi stanji je treba zdravilo Flukonazol Vitabalans uporabljati previdno.

Sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in se presnavljajo s citokromom 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

Med zdravljenjem z flukonazolom so se pri bolnikih redko pojavile ekfoliativne kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Poročali so o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Bolniki z AIDS-om so bolj nagnjeni k hujšim kožnim reakcijam na mnoga zdravila. Če se pri bolniku, ki se zdravi zaradi površinske glivične okužbe, pojavijo kožni izpuščaji, ki jih je mogoče povezati z flukonazolom, je treba nadaljnje zdravljenje prekiniti. Če se pri bolnikih z invazivno/sistemsko glivično okužbo pojavijo izpuščaji, je treba bolnike skrbno nadzorovati, zdravljenje pa 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 ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4, je treba 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).

Kandidoza

Študije kažejo naraščajočo razširjenost okužb z vrstami *kandide*, ki niso *C. albicans*. Te so običajno inherentno odporne (npr. *C. krusei* in *C. auris*) ali imajo zmanjšano občutljivost za flukonazol (*C. glabrata*). Pri takšnih okužbah je treba ob neuspešnem zdravljenju uporabiti nadomestno protiglivično zdravljenje. Vsem zdravnikom se ob predpisovanju zdravila svetuje, da upoštevajo razširjenost odpornosti različnih vrst *kandide* na flukonazol.

Pomožne snovi

Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na posamezno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba drugih spodaj navedenih 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 na dan in cisapridom v odmerku 20 mg štirikrat na dan, imelo za posledico pomembno povečanje ravni cisaprida v plazmi in podaljšanje intervala QTc. Sočasno zdravljenje s flukonazolom in cisapridom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Terfenadin: Ker so se pri bolnikih, ki so sočasno prejemali azolna antimikotična zdravila in terfenadin, pojavile resne motnje srčnega ritma kot posledica podaljšanja intervala QTc, so opravili študije medsebojnega delovanja. Študija, v kateri so uporabljali flukonazol v odmerku 200 mg dnevno, ni pokazala podaljšanja intervala QTc. V drugi študiji, v kateri so bolniki dnevno prejemali 400 mg in 800 mg odmerke flukonazola, je bila pri bolnikih, ki so dnevno prejemali flukonazol v odmerku 400 mg ali več, ob sočasnem jemanju obeh zdravil, znatno zvišana raven terfenadina v plazmi. Sočasna uporaba terfenadina s flukonazolom v odmerkih 400 mg ali več je kontraindicirana (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 z astemizolom lahko zmanjša očistek astemizola. Posledično lahko povečanje koncentracije astemizola v plazmi povzroči podaljšanje intervala QT in redki pojav *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in astemizola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pimozid: Čeprav sočasne uporabe flukonazola s pimozidom niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, lahko sočasno jemanje zavre presnovo pimozida. Povečane koncentracije pimozida v plazmi lahko povzročijo podaljšanje intervala QT in redki pojav *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in pimozida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kinidin: Čeprav sočasne uporabe flukonazola s kinidinom niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, lahko sočasno jemanje zavre presnovo 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 kardiotoksičnosti (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in posledično nenadno srčno smrt. Sočasna uporaba flukonazola in eritromicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba drugih spodaj navedenih zdravil ni priporočljiva:

Halofantrin: Flukonazol lahko poveča plazemske koncentracije halofantrina, ker zavira CYP3A4. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotoksičnosti (podaljšanje intervala 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 in amiodarona 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 peroralnega odmerka flukonazola, če ga zaužijemo sočasno s hrano, cimetidinom in 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, za 40 % povečala koncentracijo flukonazola v plazmi. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo diuretike, zaradi takšnega povečanja 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 spodaj opisanih opaženih/dokumentiranih medsebojnih delovanj, obstaja med sočasno uporabo flukonazola in drugih spojin, ki se presnavljajo s CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A, tveganje za povečanje njihove plazemske koncentracije. Zato je pri sočasni uporabi teh kombinacij zdravil 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).

Abrocitinib: Flukonazol (zaviralec CYP2C19, 2C9 in 3A4) je povečal izpostavljenost aktivnemu delu abrocitiniba za 155 %. Pri sočasni uporabi s flukonazolom je potrebno odmerke abrocitiniba prilagoditi, kot je opisano v informacijah o zdravilu za abrocitinib.

Alfentanil: Med sočasnim zdravljenjem s flukonazolom (400 mg) in intravensko danim alfentanilom (20 mikrogramov/kg) pri zdravih prostovoljcih, se je AUC₁₀ povečala za dvakrat, najverjetneje kot posledica zavrtja CYP3A4. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol poveča učinek amitriptilina in nortriptilina. Ob začetku sočasnega zdravljenja in po enem tednu se lahko opravi meritev 5-nortriptilina in/ali S-amitriptilina. Če je potrebno, je treba odmerke amitriptilina/nortriptilina prilagoditi.

Amfotericin B: Sočasno dajanje flukonazola in amfotericina B pri okuženih normalnih miših in pri miših z depresijo imunskega sistema 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.

Antikoagulanti: V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, enako 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 sočasno s

flukonazolom prejemajo antikoagulate kumarinskega ali indandionskega tipa, je treba potrombinski čas skrbno spremljati. Morda je potrebna prilagoditev odmerka antikoagulanta.

Benzodiazepini (kratko delujoči), npr. midazolam, triazolam: Po peroralnem jemanju midazolama je flukonazol povzročil znatno povečanje koncentracije midazolama in psihomotoričnih učinkov. Pri sočasnem jemanju flukonazola v odmerku 200 mg in midazolama v odmerku 7,5 mg peroralno se je AUC midazolama povečala za 3,7 krat, razpolovni čas pa se je podaljšal za 2,2 krat. Pri sočasnem jemanju flukonazola v odmerku 200 mg na dan in triazolama v odmerku 0,25 mg peroralno se je AUC triazolama povečala 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 presnovo karbamazepina. Ugotovljeno je bilo 30 % povečanje ravni karbamazepina v serumu. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Glede na izmerjene koncentracije/ učinek 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 na dan) in celekoksibom (200 mg) se je C_{max} celekoksiba povečala za 68 %, AUC pa za 134 %. Ob sočasni uporabi s flukonazolom bo morda potreben polovični odmerek celekoksiba.

Ciklofosamid: Sočasno zdravljenje s ciklofosamidom in flukonazolom lahko povzroči povečanje koncentracije bilirubina in kreatinina v serumu. Kombinacijo je mogoče uporabljati, vendar je treba posebno pozornost nameniti 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 bilo na zdravih prostovoljcih ugotovljeno, da je flukonazol pomembno upočasnil izločanje fentanila. Povečana koncentracija fentanila lahko privede do respiratorne depresije. Bolnike je treba zaradi potencialnega tveganja skrbno opazovati za pojav respiratorne depresije. Morda bo treba odmerek fentanila prilagoditi.

Zaviralci HMG CoA reduktaze: S sočasno uporabo flukonazola z zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki se metabolizirajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin in simvastatin) ali s CYP2C9 (npr. fluvastatin), se poveča tveganje za pojav miopatije in rbdomiolize. Če je sočasno zdravljenje nujno potrebno, je treba bolnika opazovati glede pojava simptomov miopatije in rbdomiolize ter spremljati raven kreatin kinaze. Če pride do izrazitega povečanja kreatin kinaze ali do pojava miopatije/rbdomiolize, oziroma obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze prekiniti. Potrebni so lahko manjši odmerki zaviralcev reduktaze HMG-CoA, kot je opisano v informacijah o zdravilu za statine.

Ibrutinib: Zmerni zaviralci encima CYP3A4, kot je flukonazol, povečajo koncentracije ibrutiniba v plazmi in lahko povečajo tveganje za toksične učinke. Če se kombinaciji ni možno izogniti, je treba v času uporabe zaviralca odmerek ibrutiniba znižati na 280 mg dnevno (dve kapsuli) in zagotoviti natančno klinično spremljanje.

Ivakaftor (samostojno ali v kombinaciji z zdravili iz iste terapevtske skupine): Pri sočasni uporabi z ivakaftorjem, ojačevalcem regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)) se je izpostavljenost ivakaftorju povečala za 3-krat in izpostavljenost hidrokسيمetil-ivakaftorju (M1) za 1,9-krat. Odmerek ivakaftorja (samostojno ali v kombinaciji) je treba zmanjšati, kot je opisano v informacijah o zdravilu za ivakaftor (samostojno ali v kombinaciji).

Olaparib: Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, zvečajo plazemske koncentracije olapariba, zato sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se uporabi kombinacije ne moremo izogniti, je treba omejiti odmerek olapariba na 200 mg dvakrat na dan.

Imunosupresivi (npr. 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 s CYP3A4 in P-glikoproteinom. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek/izmerjene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol lahko zaradi zaviranja presnove takrolimusa v črevesu s CYP3A4 poveča serumske koncentracije peroralno zaužitega takrolimusa do 5-krat. Po intravenskem dajanju takrolimusa niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih sprememb. Povečane ravni takrolimusa so povezali z nefrotoksičnostjo. Glede na koncentracijo takrolimusa je treba zmanjšati odmerke peroralno danega takrolimusa.

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

Lurasidon: Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, lahko povečajo plazemske koncentracije lurasidona. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek lurasidona, kot je opisano v informacijah o zdravilu za lurasidon.

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

Nesteroidna protivnetna zdravila: Vrednost C_{max} flurbiprofena se je povečala za 23 %, vrednost AUC pa za 81 %, kadar se je zdravilo dajalo sočasno s flukonazolom, v primerjavi z dajanjem samega flurbiprofena. Podobno se je vrednost C_{max} farmakološko aktivne izomere [S-(+)-ibuprofen] povečala za 15 %, vrednost AUC pa za 82 %, kadar se je flukonazol uporabljal sočasno z racemnim ibuprofenom (400 mg) v primerjavi z dajanjem samega racemnega ibuprofena.

Čeprav to ni bilo posebej preučevano, lahko flukonazol poveča sistemsko izpostavljenost drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID), ki se presnavljajo preko CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Priporočljivo je pogosto spremljanje za pojav neželenih učinkov in toksičnosti v povezavi z NSAID-i. 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 % povečanje AUC₂₄ fenitoina in 128 % povečanje C_{min} . Pri sočasni uporabi je treba spremljati serumsko koncentracijo fenitoina, da se preprečijo škodljivi učinki.

Prednizon: Poročali so o primeru, ko se je pri bolniku, pri katerem je bila opravljena presaditev jeter in ki je prejel 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 vodi v 80 % povečanje vrednosti AUC rifabutina. 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 sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} sakvinavirja za približno 55 % zaradi zaviranja presnavljanja sakvinavira v jetrih, ki poteka s CYP3A4, in zaviranja P-glikoproteina.

Medsebojnih delovanj flukonazola 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 bila posledica 14-dnevnega dajanja 200 mg odmerka flukonazola 18 % zmanjšanje povprečne hitrosti izločanja teofilina iz plazme. Bolnike, ki prejemajo visoke odmerke teofilina, ali so zaradi drugega vzroka bolj izpostavljeni toksičnosti teofilina, je treba med zdravljenjem s flukonazolom skrbno spremljati glede znakov zastrupitve s teofilinom. Če se ti pojavijo, je treba zdravljenje prilagoditi.

Tofacitinib: Izpostavljenost tofacitinibu je povečana pri sočasnem dajanju tofacitiniba z zdravili, ki so hkrati zmerni zaviralci CYP3A4 in močni zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol). Zato je priporočljivo, da se ob sočasnem uporabi teh zdravil zmanjša odmerke tofacitiniba na 5 mg enkrat na dan.

Tolvaptan: Izpostavljenost tolvaptanu se pomembno poveča (AUC za 200 %; C_{max} za 80 %), kadar se tolvaptan, substrat CYP3A4, daje sočasno s flukonazolom, zmernim zaviralcem CYP3A4. Pri tem obstaja tveganje za znatno povečanje neželenih učinkov, še zlasti pomembni so diureza, dehidracija in akutna ledvična odpoved. V primeru sočasne uporabe je treba odmerke tolvaptana zmanjšati, kot je opisano v informacijah o zdravilu za tolvaptan. Bolnika je treba pogosto spremljati glede morebitnih neželenih učinkov, povezanih s tolvaptanom.

Vinka alkaloidi: Čeprav tega niso proučevali, lahko flukonazol poveča ravni vinka alkaloidov (npr. vinkristina in vinblastina) v plazmi 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-retinojsko kislino (vitamin A v obliki kisline) in flukonazolom in pri katerem so se pojavili neželeni učinki povezani s centralnim živčnim sistemom v obliki možganskega psevdotumorja, ki je po končanem zdravljenju s flukonazolom izginil. Ta kombinacija se lahko uporablja, vendar se je treba zavedati možnosti pojava neželenega učinka na centralni živčni sistem.

Vorikonazol: (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4): Sočasna peroralna uporaba vorikonazola (400 mg na 12 ur 1. dan, nato 200 mg na 12 ur 2,5 dni) in peroralnega flukonazola (400 mg 1. dan, nato 200 mg na 24 ur 4 dni) pri 8 zdravih moških je povzročila porast C_{max} vorikonazola v povprečju za 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) in porast AUC_T vorikonazola v povprečju za 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Zmanjšanje odmerka in/ali pogostosti uporabe vorikonazola in flukonazola, ki bi odpravila ta učinek, ni bila ugotovljena. Če se vorikonazol uporabi takoj po flukonazolu, je priporočljivo, da se bolnika spremlja glede pojava neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom.

Zidovudin: Flukonazol poveča C_{max} zidovudina za 84 % in AUC za 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 odmerke zidovudina.

Azitromcin: 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 in vpliv flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi: Opravljeni sta bili dve farmakokinetični študiji ob sočasnem jemanju kombiniranega peroralnega kontraceptiva in flukonazola v večkratnih odmerkih. Flukonazol v odmerku 50 mg ni pomembno vplival na raven hormonov, pri odmerku 200 mg na dan pa se je AUC etinilestradiola povečala za 40 %, levonogestrela pa za 24 %. Glede na to je torej le malo verjetno, da bi večkratno odmerjanje

flukonazola v teh količinah vplivalo na učinkovitost sočasno uporabljanega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnico obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Po zdravljenju z enkratnim odmerkom se priporoča enotedensko obdobje izpiranja (ki ustreza 5–6 razpolovnim dobam) pred zanositvijo (glejte poglavje 5.2).

Pri daljših ciklih zdravljenja je pri ženskah v rodni dobi smiselno razmisliti o ustrezni kontracepciji v celotnem obdobju zdravljenja in še en teden po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Opazovalne študije kažejo na povečano tveganje spontanega splava pri ženskah, zdravljenih z flukonazolom v prvem in/ali drugem trimesečju, v primerjavi z ženskami, ki niso bile zdravljene s flukonazolom ali so bile v istem obdobju zdravljene z azoli za lokalno uporabo.

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 dodatnimi primeri 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.

Rezultati razpoložljivih epidemioloških študij o srčnih malformacijah pri uporabi flukonazola med nosečnostjo niso konsistentni. Vendar je pri metaanalizi petih opazovalnih študij, v katere je bilo vključenih več tisoč nosečnic, izpostavljenih flukonazolu v prvem trimesečju, ugotovljeno 1,8- do 2-kratno povečanje tveganja za srčne malformacije v primerjavi z neuporabo flukonazola in/ali lokalno uporabo azolov.

V poročilih o prijavljenih primerih je opisan vzorec prirojenih okvar pri dojenčkih, katerih matere so tri mesece ali več med nosečnostjo prejemale flukonazol v velikih odmerkih (od 400 do 800 mg/dan) pri zdravljenju kokcidioidomikoze. Prirojene okvare pri teh dojenčkih vključujejo brahicefalijo, displazijo ušes, povečano sprednjo fontanelo, upognjenost stegenice in radiohumeralno sinostozo. Vzročna povezava med uporabo flukonazola in temi prirojenimi okvarami je negotova.

Običajnih odmerkov flukonazola in kratkotrajnega zdravljenja se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Flukonazola se v visokih 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. Pri ponavljajoči se uporabi ali pri uporabi visokih odmerkov flukonazola dojenje ni priporočljivo. Upoštevati je treba razvojne in zdravstvene

koristi dojenja, potrebo matere po zdravlilu Flukonazol Vitabalans in morebitne neželene učinke na dojenega otroka zaradi zdravila Flukonazol Vitabalans ali zaradi zdravstvenega stanja matere.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu flukonazola na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Najpogosteje poročani neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) so glavobol, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat aminotransferaze, zvišana raven alkalne fosfataze v krvi in izpuščaji.

Med zdravljenjem s flukonazolom so opazili in poročali o naslednjih neželenih učinkih, pri katerih so bile pogostosti pojavljanja naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	agranulocitoza, levkopenia, trombocitopenija, nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaksija	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalaemija	
Psihiatrične motnje		zaspanost, nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotičnost, motnje okušanja	tremor	
Ušesne bolezni in motnje labirinta		vrtočlavica		
Srčne bolezni			<i>torsade de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), podaljšanje intervala	

			QT (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	zaprtje, dispepsija, flatulenca, suha usta		
Okvare hepatobiliarnega sistema	zvišana raven alanin aminotransferase (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), poškodbe jetrnih celih (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja	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), ekfoliativni dermatitis, angioedem, otekanje obraza, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura		

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

Pediatrična populacija

Vzorec in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov in nenormalnih laboratorijskih izvidov, zabeleženih med potekom kliničnih preizkušanj pri otrocih brez indikacije genitalne kandidaze, sta primerljiva s tistimi, ki so opaženi 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 so poročali o pojavu halucinacij in paranoidnega obnašanja.

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

Flukonazol se večinoma izloča s sečem; obsežna prisilna diureza bi najverjetneje povečala hitrost izločanja. S triurno hemodializo se plazemska raven zmanjša 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 protiglivično sredstvo, derivat triazola. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 alfa-lanosterola pri glivicah, ki poteka s pomočjo citokroma P-450 in ki predstavlja nujni korak pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 alfa-metil sterolov je v soodvisnosti s posledičnim zmanjšanjem ergosterola v membrani celice glivice in je lahko vzrok protiglivičnega delovanja 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 koncentracijo 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 *in vitro* okoliščinah flukonazol deluje protiglivično na večino klinično pogostih vrst *Candida* (vključno s *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Za *C. glabrata* je značilna manjša občutljivost, medtem ko sta *C. kruisei* in *C. auris* odporni na flukonazol. Vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in epidemiološka mejna vrednost (ECOFF – Epidemiological CutOff) flukonazola za *C. guilliermondii* so višje od vrednosti za *C. albicans*.

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

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo proti eksperimentalnim mikozam, povzročnim 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 na zdravljenje kandidoze v ustih ter v manjšem obsegu na zdravljenje kandidemije. Podobno 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 azolnim protiglivičnim zdravilom. 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.

Najpogosteje zaznan mehanizem za razvoj odpornosti pri običajno občutljivih vrstah rodu *Candida* vključuje tarčne encime azolov, ki so odgovorni za biosintezo ergosterola. Odpornost je lahko posledica mutacije, povečanega nastajanja encima, mehanizmov aktivnega odstranjevanja učinkovine z iztočno črpalko ali razvoj kompenzatornih presnovnih poti.

Poročali so o primerih superinfekcije z vrstami rodu *Candida* (ki niso *C.albicans*) in imajo pogosto naravno zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*) ali so odporne nanj (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Pri takih okužbah je morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje. Pri nekaterih intrinzično odpornih (*C. krusei*) ali pojavljajočih se (*C. auris*) vrstah rodu *Candida* mehanizmi odpornosti še niso v celoti pojasnjeni.

Mejne koncentracije (po EUCAST)

Na podlagi analiz farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivost *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 (2020)-verzija 3; Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila, Protiglivične učinkovine, Tabele mejnih koncentracij za interpretacijo MIK, verzija 10.0, veljavnost od 4. 2. 2020). Te vrednosti so bile razdeljene na mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto; te so bile v glavnem določene na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od 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>) v mg/l						Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A S≤/R> v mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	IE	0,001*/16	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.

* = Celotna vrsta *C. glabrata* spada v kategorijo I. Vrednosti MIK proti *C. glabrata* je treba interpretirati kot odporne, kadar so višje od 16 mg/ml. S kategorijo občutljivosti ($\leq 0,001$ mg/l) se izognemo napačni klasifikaciji sevov "I" kot sevov "S". I - občutljiv, povečana izpostavljenost: mikroorganizem je razvrščen kot "občutljiv, povečana izpostavljenost", ko je velika verjetnost uspešnega zdravljenja, ker je izpostavljenost učinkovini povečana zaradi prilagajanja režima odmerjanja ali zaradi koncentracije učinkovine na mestu okužbe.

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 peroralno absorpcijo. Največje koncentracije v plazmi so po zaužitju odmerka na tešče dosežene po 0,5 do 1,5 ure. Koncentracija v plazmi je sorazmerna z odmerkom. Devdeset odstotkov koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja je doseženo do 4. ali 5. dne pri večkratnem odmerjanju v intervalu enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek povzroči, 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 ekrimnem znoju. Flukonazol se kopiči v plasti stratum corneum. Pri odmerku 50 mg enkrat na dan je bila koncentracija flukonazola po 12 dneh 73 µg/g, 7 dni po prekinitvi zdravljenja pa je bila še vedno 5,8 µg/g. Pri odmerku 150 mg enkrat na teden je bila 7. dan koncentracija flukonazola v plasti stratum corneum 23,4 µg/g, 7 dni po drugem odmerku pa še vedno 7,1 µg/g.

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

Biotransformacija

Flukonazol se presnavlja le v manjšem obsegu. Samo 11 % radioaktivno označenega odmerka se v obliki metabolitov 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 pa se izloči v seč v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine. Očistek flukonazola je sorazmeren z očistkom kreatinina. Dokazov o metabolitih v obtoku ni.

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

Farmakokinetika pri okvari ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficenco (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 in v manjšem obsegu s peritonealno dializo. Po treh urah hemodialize se iz krvi odstrani približno 50 % flukonazola.

Farmakokinetika med laktacijo

V farmakokinetični študiji izvedeni 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 povprečno zaužitje 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 posamičnih odmerkov, 2 študiji večkratnih odmerkov in 1 študija pri nedonošenčkih. Zaradi menjave farmacevtske oblike med potekom študije, podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati. Dodatni podatki so bili na voljo iz študije sočutne uporabe zdravila.

Po dajanju 2–8 mg/kg flukonazola otrokom v starosti od 9 mesecev do 15 let je bila ugotovljena AUC okrog 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ na odmerni enoti 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je bil v obsegu 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 kg). 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 na povprečno 47 (razpon 27–68) 13. dan. AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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 1183 (razpon 1070–1470) in se je sčasoma povečal na povprečno 1184 (razpon 510–2130) na 7. dan in 1328 (razpon 1040–1680) 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 peroralno odmerko flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejemale diuretike. C_{max} je znašala 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in se je pojavila 1,3 ur po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 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 h, 22 %) in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Kaže 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

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenost

Flukonazol ni pokazal kancerogenega potenciala pri miših in podganah, ki so ga 24 mesecev prejemale peroralno v odmerkih 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ali 10 mg/kg na dan (približno 2–7 kratnik odmerka,

priporočenega za ljudi). Pri podganjih samcih, ki so dobivali odmerek 5 ali 10 mg/kg na 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 1000 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 odmerke 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 odmerkih je bilo opaziti več anatomskih sprememb pri plodu (preseženo normalno število reber, dilatacija ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih v območju od 80 mg/kg do 320 mg/kg je bila smrtnost podganjih zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kranio-fascialno osifikacijo.

Pri peroralnem odmerku 20 mg/kg je bil začetek kotenja malo zakasnel, pri odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg, danih intravensko, pa so pri nekaterih samicah 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. Takšnih hormonskih sprememb niso ugotovili pri ženskah, zdravljenih s flukonazolom (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

celuloza, mikrokristalna
škrob, predgelirani
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Vsebnik za tablete: 3 leta
Pretisni omot: 4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih zahtev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1, 2, 4, 6, 12, 30 tablet v pretisnem omotu (PVC/Al).
12, 30, 100 tablet v plastenkah (vsebnik iz polietilena visoke gostote (50 ml ali 150 ml) in zaporka iz polietilena nizke gostote).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINSKA
tel: +358 (3) 615600
faks: +358 (3) 6183130

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

H/22/02904/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 5. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 1. 2024