



SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

DIFLUCAN® 50 mg kapsula, tvrda
Pakovanje: blister; 1 x 7 kapsula, tvrdih

DIFLUCAN® 150 mg kapsula, tvrda
Pakovanje: blister; 1 x 1 kapsula, tvrda

Proizvođač: **FAREVA AMBOISE**

Adresa: **Zone Industrielle, 29 Route des Industries, Poce-sur-Cisse, Francuska**

Podnosilac zahteva: **Predstavništvo Pfizer H.C.P. Corporation, Beograd**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, Novi Beograd**



1. IME LEKA

Diflucan® 50 mg kapsula, tvrda

Diflucan® 150 mg kapsula, tvrda

INN: flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Diflucan® 50 mg kapsula, tvrda: Jedna kapsula, tvrda sadrži 50 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna kapsula, tvrda sadrži 49,70 mg laktoze, monohidrat.

Diflucan® 150 mg kapsula, tvrda: Jedna kapsula sadrži 150 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna kapsula, tvrda sadrži 149,12 mg laktoze, monohidrat.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Diflucan® 50 mg kapsula, tvrda: Dvodelna, tvrda želatinska kapsula N° 4, belog tela i svetlotirkiznoplave kape, sa crnom oznakom „Pfizer“ na kapi i „FLU-50“ na telu, koja sadrži prašak bele boje.

Diflucan® 150 mg kapsula, tvrda: Dvodelna, tvrda želatinska kapsula N° 1, svetlotirkiznoplavog tela i kape, sa crnom oznakom „Pfizer“ na kapi i „FLU-150“ na telu, koja sadrži prašak bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diflucan je indikovano za lečenje sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1).

Diflucan je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak 4.4)
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak 4.4)
- Invazivne kandidijaze
- Mukozne kandidijaze, uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (zapaljenje kod zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost
- Vaginalne kandidijaze, akutne ili rekurentne; kada lokalna terapija nije prikladna
- *Balanitis* izazvan *kandidom* kada lokalna terapija nije odgovarajuća
- Dermatomikoze uključujući *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* i kožne infekcije kandidom kada je indikovana sistemska terapija
- *Tinea unguium* (onihomikoza) kada se primena drugih lekova smatra neodgovarajućim

Diflucan je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva
- Ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik od pojave relapsa
- Smanjenje incidencije rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje)
- Profilaksu infekcija kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemoterapiji ili pacijenti koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1)).

Diflucan je indikovano kod novorođenčadi rođenih u terminu, odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina:

Diflucan se primenjuje za lečenje mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Diflucan se može koristiti kao preventivna terapija relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece pod visokim rizikom od ponovne pojave bolesti (videti odeljak 4.4).

Terapija se može započeti pre nego što rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati; ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice za odgovarajuću primenu antigljivičnih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje se zasniva na prirodi i težini gljivične infekcije. Terapija infekcija koje zahtevaju lečenje ponavljanim dozama treba da se nastavi sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neodgovarajuće trajanje terapije može dovesti do recidiva aktivne infekcije.

Odrasli

Indikacije	Doziranje	Trajanje terapije	
Kriptokokoza	-Terapija kriptokoknog meningitisa.	Udarana doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 200 do 400 mg dnevno	Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza može se povećati na 800 mg
	- Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod pacijenata pod visokim rizikom od recidiva.	200 mg dnevno	Neograničeno u dnevnoj dozi od 200 mg
Kokcidiomikoza	200 mg do 400 mg	11 meseci do 24 i više meseci, u zavisnosti od pacijenta. 800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija, a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica	

Invazivna kandidijaza		Udarna doza: 800 mg prvog dana Naredne doze: 400 mg dnevno	Uglavnom, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju iznosi 2 nedelje nakon prvog negativnog rezultata kulture krvi i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.
Terapija mukozne kandidijaze	- Orofaringealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom
	- Ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg dnevno	7 do 21 dan. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom
	- Hronična atrofična kandidijaza	50 mg dnevno	14 dana
	- Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg dnevno	Do 28 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije, kompromitovanog imunog sistema i postojeće infekcije
Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod HIV zaraženih pacijenata koji imaju visok rizik od pojave relapsa	- Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda kod pacijenata sa hroničnom imunom supresijom
	- Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda kod pacijenata sa hroničnom imunom supresijom
Genitalna kandidijaza	- Akutna vaginalna kandidijaza - Balantitis izazvan kandidom	150 mg	Pojedinačna doza
	- Terapija i profilaksa rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje).	150 mg svakog trećeg dana, ukupno 3 doze (1., 4. i 7. dan), praćeno sa dozom održavanja od 150 mg jednom nedeljno	Doza održavanja: 6 meseci.

Dermatomikoza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infekcije	150 mg jednom nedeljno ili 50 mg jednom dnevno	2 do 4 nedelje, <i>tinea pedis</i> može zahtevati terapiju u trajanju do 6 nedelja
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg do 400 mg jednom nedeljno 50 mg jednom dnevno	1 do 3 nedelje 2 do 4 nedelje
	- <i>tinea unguium</i> (onihomikoza)	150 mg jednom nedeljno	Terapija treba da traje sve dok inficirani nokat ne bude u potpunosti zamenjen (dok ne izraste neinficirani nokat). Ponovno izrastanje noktiju na rukama obično traje 3 do 6 meseci, a na nogama 6 do 12 meseci. Međutim, brzina rasta kod pojedinaca može varirati u velikoj meri, a zavisi i od starosti. Nakon uspešne terapije dugotrajnih hroničnih infekcija nokti povremeno ostaju izmenjenog oblika.
Profilaksa infekcije kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom		200 mg do 400 mg	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila premaši 1000 ćelija po mm ³

Posebne populacije

Starije osobe

Doziranje treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti "Oštećenje funkcije bubrega").

Oštećenje funkcije bubrega

U terapiji pojedinačnom dozom leka nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pedijatrijsku populaciju) koji će primiti više doza flukonazola, potrebno je primeniti početnu dozu od 50 mg do 400 mg na osnovu preporučene dnevne doze za indikaciju. Nakon ove početne udarne doze, dnevna doza (u skladu sa indikacijom) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

Klirens kreatinina (ml/min)	Procenat preporučene doze
>50	100%
≤50 (bez dijalize)	50%
Redovna dijaliza	100% nakon svake dijalize

Pacijenti koji su redovno na dijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake dijalize; danima kada nisu na dijalizi, pacijenti treba da prime dozu koja je u skladu sa njihovim klirensom kreatinina.



Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre dostupni su ograničeni podaci, i stoga je flukonazol potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji ne sme se premašiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

Kao i kod sličnih infekcija kod odraslih, trajanje terapije se zasniva na kliničkom i mikološkom odgovoru. Lek Diflucan se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega videti doziranje pod "Oštećenje funkcije bubrega". Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji sa insuficijencijom bubrega (za "novorođenčad rođenu u terminu" koja obično ispoljavaju primarnu nezrelost bubrega videti dole).

Odojčad i deca (starosti od 28 dana do 11 godina):

Indikacija	Doziranje	Preporuke
- Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredne doze: 3 mg/kg dnevno	Početna doza može biti primenjena prvog dana da bi se brže postigle koncentracije u stanju ravnoteže
- Invazivna kandidijaza - Kriptokokni meningitis	Doza: 6-12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Profilaksa <i>Candida</i> infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od obima i trajanja indukovane neutropenije (videti doziranje za odrasle)

Adolescenti (starosti od 12 do 17 godina):

U zavisnosti od telesne mase i razvoja puberteta, lekar koji propisuje lek trebalo bi da proceni koje doziranje (za odrasle ili decu) najviše odgovara. Klinički podaci ukazuju da deca imaju viši klirens flukonazola od onog zabeleženog kod odraslih. Doza od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovara dozi od 3, 6 i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporedna sistemska izloženost.

Bezbednost i efikasnost primene leka u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju genitalne kandidijaze nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci o bezbednosti za druge pedijatrijske indikacije opisani su u odeljku 4.8. Ukoliko je terapija genitalne kandidijaze neophodna kod adolescenata (starosti od 12 do 17 godina), doziranje treba da bude isto kao za odrasle osobe.

Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):

Novorođenčad sporo izlučuju flukonazol. Postoji malo farmakokinetičkih podataka u prilog ovom doziranju kod novorođenčadi rođene u terminu (videti odeljak 5.2).

Starosna grupa	Doziranje	Preporuke
Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svaka 72 časa	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 časa
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svakih 48 časova	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 časova

Način primene

Diflucan se može primenjivati oralno ili putem intravenske infuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene, ili obrnuto, nema potrebe za promenom dnevne doze.

Kapsule treba progutati cele i nezavisno od unosa hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge supstance iz grupe azola ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena terfenadina kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju Diflucan u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili višim, zasnovano na rezultatima studije interakcija pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimoqid, hinidin i eritromicin, kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju flukonazol (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tinea capitis

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije superioran u poređenju sa griseofulvinom, dok je ukupni procenat uspešnosti iznosio manje od 20%. Stoga, Diflucan ne treba primenjivati u lečenju *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji kriptokokoze druge lokalizacije (npr. plućna i kožna kriptokokoza) su ograničeni, što ograničava davanje preporuka za doziranje.

Duboke endemske mikoze

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji drugih oblika endemske mikoze, kao što su *parakocidiodomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* i *histoplazmoza* su ograničeni, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

Renalni sistem

Diflucan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Hepatobilijarni sistem

Diflucan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.



Diflucan se dovodi u vezu sa retkim slučajevima teške hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, prvenstveno kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjima. Nema jasnih dokaza da je hepatotoksičnost flukonazola uslovljena ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, polom ili starošću pacijenata. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijente kod kojih dođe do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom treba pratiti da bi se prepoznao razvoj težeg oštećenja jetre.

Pacijente treba uputiti koji simptomi ukazuju na ozbiljan uticaj leka na jetru (važni su astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah obustaviti a pacijent treba da se javi lekaru.

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsade de pointes* kod pacijenata koji su primali Diflucan. Ovi slučajevi uključivali su pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što je strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena.

Diflucan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa predispozicijom aritmijskih stanja. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Halofantrin

Pokazano je da halofantrin produžava QTc interval u preporučenoj terapijskoj dozi, a supstrat je CYP3A4. Stoga, ne preporučuje se istovremena primena flukonazola i halofantrina (videti odeljak 4.5).

Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvijali ekfolijativne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza tokom terapije flukonazolom. Pacijenti oboleli od AIDS-a su više skloni razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenta sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako pacijenti sa invazivnom/sistemskom gljivičnom infekcijom razviju osip, treba ih pažljivo pratiti i prekinuti terapiju flukonazolom u slučaju pojave bulozne lezije ili eritema multiforme.

Preosetljivost

U retkim slučajevima prijavljena je anafilaksa (videti odeljak 4.3).

Citohrom P450

Flukonazol je snažan inhibitor CYP2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Flukonazol je takođe inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene lekom Diflucan, koji su istovremeno lečeni lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Terfenadin

Potrebno je pažljivo pratiti istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom (videti odeljke 4.3 i 4.5).



Pomoćne supstance

Kapsule sadrže laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima kao što su netolerancija na galaktozu, deficijencija Lapp laktaze ili malapsorpcija glukoze-galaktoze ne treba da primaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

Cisaprid: Postoje izveštaji o kardiološkim događajima, uključujući *torsade de pointes* kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i cisaprid. Kontrolisano ispitivanje je otkrilo da su istovremeno primenjeni flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno doveli do značajnog povećanja koncentracije cisaprida u plazmi i produženja QTc intervala. Istovremena terapija cisapridom i flukonazolom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Terfenadin: Ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posledica produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili višoj značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i višim sa terfenadinom (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom potrebno je pažljivo pratiti.

Astemizol: Istovremena primena flukonazola i astemizola može smanjiti klirens astemizola. Kao rezultat toga, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i astemizola (videti odeljak 4.3).

Pimozid: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i pimozida može dovesti do inhibicije metabolizma pimozida. Povišenje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i pimozida (videti odeljak 4.3).

Hinidin: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i hinidina može dovesti do inhibicije metabolizma hinidina. Primena hinidina povezana je sa produženjem QT intervala i retko sa pojavom *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak 4.3).

Eritromicin: Istovremena primena flukonazola i eritromicina potencijalno može povećati rizik od kardiotsičnosti (produženi QT interval, *torsade de pointes*) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

Halofantrin: Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP 3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina potencijalno može povećati rizik od kardiotsičnosti (produženi QT interval, *torsade de pointes*) i posledično dovesti do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin: Istovremena primena flukonazola i rifampicina dovela je do smanjenja PIK od 25% i 20% kraćeg poluvremena eliminacije flukonazola. Kod pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

Ispitivanja interakcija pokazala su da kada se oralni flukonazol primenjuje istovremeno sa hranom, cimetidinom, antacidima ili nakon totalnog zračenja tela radi transplantacije koštane srži, ne dolazi do klinički značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je snažan inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umeren inhibitor CYP3A4. Takođe, flukonazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povišenja koncentracija u plazmi drugih supstanci koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom. Stoga, ove kombinacije potrebno je primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola u vidu inhibicije enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).

Alfentanil: Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 µg/kg) kod zdravih dobrovoljaca, PIK₁₀ alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagođavanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol pojačava efekat amitriptilina i nortriptilina. Koncentracije 5-nortriptilina i/ili S-amitriptilina treba izmeriti na početku kombinovane terapije i nakon jedne nedelje. Ukoliko je potrebno, dozu amitriptilina/nortriptilina treba prilagoditi.

Amfotericin B: Istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa dala je sledeće rezultate: mali aditivni antigljivični efekat kod sistemske infekcije sa *C. albicans*, bez interakcije kod intrakranijalne infekcije sa *Cryptococcus neoformans*, i antagonizam ova dva leka kod sistemske infekcije sa *Aspergillus fumigatus*. Klinički značaj rezultata dobijenih u ovim ispitivanjima nije poznat.

Antikoagulansi: Tokom postmarketinškog iskustva, kao i kod ostalih azola koji deluju antifungalno, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol paralelno sa varfarinom. Protrombinsko vreme bilo je produženo do 2 puta tokom istovremene primene flukonazola i varfarina, verovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme kod pacijenata koji primaju kumarinske antikoagulanse. Prilagođavanje doze varfarina može biti potrebno.

Benzodiazepini (kratkog dejstva), tj. midazolam, triazolam: Nakon oralne primene midazolama, flukonazol je doveo do znatnog povećanja koncentracije midazolama i njegovog psihomotornog dejstva. Istovremena oralna primena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama dovela je do povećanja PIK midazolama za 3,7 puta i poluvremena eliminacije za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno, primenjen istovremeno sa 0,25 mg triazolama, oralno, povećao je PIK triazolama za 4,4 puta, a poluvreme eliminacije za 2,3 puta. Potencirani i produženi efekti triazolama zabeleženi su prilikom istovremene terapije flukonazolom. Ako je neophodna istovremena terapija benzodiazepinima kod pacijenata koji primaju flukonazol, treba razmisliti o smanjenju doze benzodiazepina, a pacijente treba pratiti.



Karbamazepin: Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabeleženo je povećanje koncentracije karbamazepina u serumu od 30%. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Prilagodavanje doze karbamazepina može biti potrebno u zavisnosti od izmerene koncentracije/efekta leka.

Blokatori kalcijumskih kanala: Određeni antagonisti kalcijumskih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metabolišu se putem CYP3A4. Flukonazol potencijalno može dovesti do povećanja sistemske izloženosti antagonistima kalcijumskih kanala. Preporučuje se često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja.

Celekoksib: Tokom istovremene terapije flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C_{max} i PIK celekoksiba porasle su, redom, za 68%, odnosno 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

Ciklofosamid: Kombinovana terapija ciklofosamidom i flukonazolom dovodi do povišenja bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz pojačan oprez zbog rizika od povišenja bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentanil: Zabeležen je jedan fatalan slučaj intoksikacije fentanilom usled moguće interakcije između fentanila i flukonazola. Pored toga, pokazano je kod zdravih dobrovoljaca da flukonazol značajno odlaže eliminaciju fentanila. Povišena koncentracija fentanila može dovesti do depresije disanja. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog potencijalnog rizika od depresije disanja. Prilagodavanje doze fentanila može biti potrebno.

Inhibitori reduktaze HMG-CoA: Rizik od miopatije i rabdomiolize raste kada se flukonazol primenjuje sa inhibitorima reduktaze HMG-CoA koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin. Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti nivo kreatin kinaze. Primenu inhibitora reduktaze HMG-CoA treba prekinuti ukoliko je zabeleženo značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze ili ukoliko je miopatija/rabdomioliza dijagnostikovana ili se sumnja na nju.

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

Ciklosporin: Flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje PIK ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija može se primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina, u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.

Everolimus: Iako nije ispitivano *in vivo* ili *in vitro*, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije everolimusa u serumu putem inhibicije CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol povećava koncentracije sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se zbog inhibicije metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija može se primenjivati uz prilagodavanje doze sirolimusa, u zavisnosti od efekta/izmerene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol može povećati koncentracije oralno primenjenog takrolimusa u serumu do 5 puta, zbog inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Kada je takrolimus primenjen intravenski, nisu zabeležene značajne farmakokinetičke promene. Povišene koncentracije takrolimusa povezane su sa slučajevima nefrotoksičnosti. Dozu oralno primenjenog takrolimusa potrebno je smanjiti u zavisnosti od njegove koncentracije.



Losartan: Flukonazol inhibira metabolizam losartana do njegovog aktivnog metabolita (E-31 74), koji je odgovoran za veći deo antagonizma angiotenzin II-receptora koji se javlja tokom terapije losartanom. Potrebno je stalno praćenje krvnog pritiska kod pacijenata.

Metadon: Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti potrebno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi: C_{max} i PIK flurbiprofena povećali su se, za 23%, odnosno 81%, kada je flurbiprofen primenjen istovremeno sa flukonazolom, u poređenju sa samostalno primenjenim flurbiprofenom. Slično tome, C_{max} i PIK farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećani su, za 15%, odnosno 82% kada je flukonazol primenjen sa ibuprofenom racematom (400 mg) u poređenju sa samostalno primenjenim ibuprofenom racematom.

Iako nije posebno ispitivano, flukonazol potencijalno može povećati sistemsku izloženost drugih NSAIL koji se metabolišu putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja i toksičnosti povezanih sa NSAIL. Prilagođavanje doze NSAIL može biti potrebno.

Fenitoin: Flukonazol inhibira hepatički metabolizam fenitoina. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski dovela je do povećanja PIK24 fenitoina za 75% i C_{min} za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

Prednizon: Objavljen je izveštaj o slučaju kod jednog pacijenta sa transplantacijom jetre, lečenim prednizonom, kod koga se javila akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlezda, kada je prekinuta tromesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid terapije flukonazolom izazvao pojačanu CYP3A4 aktivnost koja je dovela do povećanja metabolizma prednizona. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata na dugotrajnoj terapiji flukonazolom i prednizonom, prilikom prekida terapije flukonazolom, zbog moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

Rifabutin: Flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja PIK rifabutina za do 80%. Postoje izveštaji o uvećanju kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i rifabutin. Kod kombinovane terapije treba imati u vidu simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: Flukonazol povećava PIK i C_{max} sakvinavira za, redom 50% i 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirirom nije ispitivana i možda je treba detaljnije ispitati. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

Sulfoniluree: Pokazano je da flukonazol produžava poluvreme eliminacije iz seruma istovremeno primenjenih oralnih sulfonilurea (npr. hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih dobrovoljaca. Često praćenje nivoa glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfoniluree preporučuje se prilikom istovremene primene.

Teofilin: U jednom placebo-kontrolisanom ispitivanju interakcija, davanje 200 mg flukonazola tokom 14 dana dovelo je do 18% smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme. Pacijente koji primaju visoke doze teofilina ili koji su inače izloženi visokom riziku od toksičnosti teofilina treba pratiti ako istovremeno uzimaju i flukonazol da bi se prepoznali znaci toksičnosti teofilina. Ako se znaci toksičnosti razviju, terapiju treba podesiti na odgovarajući način.

Vinka alkaloidi: Iako nije ispitivano, flukonazol može povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristin i vinblastin) i dovesti do pojave neurotoksičnosti, koja se verovatno javlja zbog inhibitornog efekta na CYP3A4.

Vitamin A: Na osnovu izveštaja o slučaju jednog pacijenta koji je primao kombinovanu terapiju sa *all-trans*-retinoinskom kiselinom (kiseli oblik vitamina A) i flukonazolom, došlo je do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om, u obliku pseudotumora *cerebri*, koji je nestao nakon prekida terapije flukonazolom. Ova kombinacija se može koristiti, ali treba imati u vidu incidenciju neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om

Vorikonazol: (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor): Istovremena primena oralnog vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralnog flukonazola (400 mg 1. dana, a zatim 200 mg na svaka 24 sata tokom 4 dana) kod 8 zdravih ispitanika muškog pola dovela je do povećanja C_{max} i PIK vorikonazola za prosečno, 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%), odnosno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat nisu utvrđene. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: Flukonazol povećava C_{max} i PIK zidovudina za 84%, odnosno 74%, zbog smanjenja klirensa oralnog zidovudina za približno 45%. Takođe, poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za oko 128% nakon kombinovane terapije sa flukonazolom. Potrebno je pratiti pacijente koji primaju ovu kombinaciju u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju na 18 zdravih dobrovoljaca procenjavano je dejstvo jedne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jedne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

Oralni kontraceptivi: Sprovedene su dve farmakokinetičke studije sa kombinovanim oralnim kontraceptivima i paralelnom primenom višestrukih doza flukonazola. Nije bilo relevantnog dejstva na nivoe hormona u studiji gde je korišćeno 50 mg flukonazola, dok je pri dozi od 200 mg dnevno, PIK etinil-estradiola bila povećana za 40%, a levonorgestrela za 24%. Prema tome, nije verovatno da će upotreba flukonazola u višestrukim dozama imati dejstva na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

Ivakaftor: Prilikom istovremene primene sa ivakaftorom, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), izloženost ivakaftoru je povećana 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji umerenim CYP3A inhibitorima, kao što su flukonazol i eritromicin, preporučuje se smanjenje doze ivakaftora na 150 mg jednom dnevno.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Podaci dobijeni za nekoliko stotina trudnica lečenih standardnim dozama (<200 mg dnevno) flukonazola, primenjenog kao pojedinačna ili ponovljena doza tokom prvog trimestra, ne pokazuju neželjene efekte na fetus. Postoje izveštaji o višestrukim kongenitalnim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju uha, gigantsku anteriornu fontanelu, femoralnu anteverziju i radio-humeralnu sinostozu) kod odojčadi čije su majke lečene najmanje tri ili više meseci sa visokim dozama (400-800 mg dnevno) flukonazola zbog kokcidiomikoze. Veza



između primene flukonazola i ovih događaja nije jasna.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Flukonazol u standardnim dozama i kratkoročnim terapijama ne treba primenjivati u trudnoći, izuzev ukoliko je to nedvosmisleno neophodno.

Flukonazol u visokim dozama i/ili produženim terapijskim režimima ne sme se primenjivati u trudnoći, izuzev u slučaju potencijalno životno-ugrožavajućih infekcija.

Dojenje

Flukonazol prelazi u mleko dojilja i dostiže koncentracije niže od onih u plazmi. Dojenje se može nastaviti nakon pojedinačne primene standardne doze od 200 mg flukonazola ili manje. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili nakon visoke doze flukonazola.

Fertilitet

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Diflucan na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na potencijalnu pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) dok uzimaju Diflucan i treba ih savetovati da ne upravljaju motornim vozilom ili rukuju mašinama ukoliko se javi bilo koji od ovih simptoma.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće (>1/10) prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, bol u stomaku, dijareja, mučnina, povraćanje, povećane vrednosti alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze i alkalne-fosfataze u krvi, kao i osip.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije lekom Diflucan sa sledećom učestalošću: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Imunološki poremećaji			Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Pospanost, nesаница	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Napadi, parestezija, vrtoglavica,	Tremor

		poremećaj ukusa	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		Vrtoglavica	
Kardiološki poremećaji			<i>Torsade de pointes</i> (videti odeljak 4.4), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, mučnina	Opstipacija, dispepsija, gasovi, suvoća usta	
Hepatobilijarni poremećaji	Povišeni nivo alanin aminotranferaze (videti odeljak 4.4), povišeni nivo aspartat aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povišeni nivo alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povećanje nivoa bilirubina (videti odeljak 4.4)	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4), hepatitis (videti odeljak 4.4), hepatocelularno oštećenje (videti odeljak 4.4)
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip (videti odeljak 4.4)	Erupcija izazvana lekom (videti odeljak 4.4), urtikarija (videti odeljak 4.4), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (videti odeljak 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Mijalgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, slabost, astenija, groznica	

Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji, izuzev indikacije genitalna kandidijaza, su slični onima zabeleženim kod odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd



Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi predoziranja lekom Diflucan i istovremeno su zabeležene halucinacije i paranoidno ponašanje.

U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju (uz suportivne mere i ispiranje želuca ako je neophodno).

Flukonazol se uglavnom izlučuje putem urina; forsirana diureza bi verovatno ubrzala eliminaciju. Tročasovna dijaliza smanjuje nivoe u plazmi za oko 50%.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu; derivati triazola

ATC kod: J02AC01

Mehanizam dejstva

Flukonazol je antimikotik iz grupe triazola. Njegov primarni mehanizam dejstva zasniva se na inhibiciji fungalne demetilacije 14-alfa-lanosterola posredovane citohromom P-450, neophodnom koraku u fungalnoj biosintezi ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola u ćelijskoj membrani gljivica i može biti odgovorno za antigljivično delovanje flukonazola. Pokazano je da je flukonazol selektivniji za fungalne citohrom P-450 enzime u odnosu na različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

Pokazano je da primena flukonazola u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 28 dana ne utiče na koncentracije testosterona u plazmi muškaraca, niti na koncentracije steroida u plazmi žena u reproduktivnom periodu. Flukonazol u dozi od 200 mg do 400 mg dnevno nema klinički značajan uticaj na nivoe endogenih steroida ili na odgovor stimulisan ACTH kod zdravih dobrovoljaca muškog pola. Ispitivanja interakcije sa antipirinom ukazuju da pojedinačne ili višestruke doze flukonazola od 50 mg ne utiču na njegov metabolizam.

Osetljivost in vitro

In vitro, flukonazol ispoljava antigljivičnu aktivnost protiv većine klinički čestih *Candida* vrsta (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje širok raspon osetljivosti, dok je *C. krusei* rezistentna na flukonazol.

Flukonazol takode ispoljava aktivnost *in vitro* protiv *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, kao i endemskih plesni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

U ispitivanjima na životinjama ustanovljena je korelacija između MIC vrednosti i efikasnosti protiv eksperimentalnih mikoza izazvanih sa *Candida spp.* U kliničkim ispitivanjima ustanovljena je skoro 1:1 linearna veza između PIK i doze flukonazola. Takođe, postoji direktna ali nesavršena veza između PIK ili doze i uspešnog kliničkog odgovora na oralnu kandidijazu i, u manjoj meri, veza između kandidemije i terapije. Prema tome, izlečenje je manje verovatno kod infekcija prouzrokovanih sojevima sa višim MIC vrednostima za flukonazol.

Mehanizmi rezistencije

Candida spp. su razvile više sistema rezistencije na antigljivične lekove iz grupe azola. Poznato je da sojevi gljivica koji su razvili jedan ili više ovih mehanizama rezistencije imaju visoke MIC za flukonazol, što negativno utiče na *in vivo* i kliničku efikasnost.

Postoje izveštaji o slučajevima superinfekcije sa *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*, koje često inherentno nisu osetljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*). Takvi slučajevi mogu zahtevati alternativnu antigljivičnu terapiju.

Grafične vrednosti (prema EUCAST)

Na osnovu analize farmakokinetičko/farmakodinamskih (PK/PD) podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti – podkomitet za ispitivanje antigljivične osetljivosti) je odredio grafične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (*EUCAST Fluconazole rational document (2007) – version 2*). One su podeljene u grafične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC distribucije za specifične vrste, i grafične vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje se najčešće vezuju za infekciju kod ljudi. Ove grafične vrednosti su date u dole navedenoj tabeli:

Antimikotik	Grafične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>)					Grafične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom ^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=osetljiv, R=rezistentan

A= Grafične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom određene su uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC distribucije za specifične vrste. One su za primenu samo za organizme koji nemaju specifične grafične vrednosti.

-- = Ispitivanje osetljivosti se ne preporučuje zbog toga što lek nema adekvatno dejstvo na ovu vrstu.

IE= Nema dovoljno dokaza da je ova vrsta ciljna grupa za terapiju ovim lekom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke osobine flukonazola su slične bez obzira da li se primenjuje oralno ili intravenski.

Resorpcija

Flukonazol se dobro resorbuje nakon oralne primene, a postignute koncentracije leka u plazmi (i sistemska biološka raspoloživost) iznose preko 90% od koncentracija koji se postižu nakon intravenske primene.



Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na resorpciju nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi u stanju gladovanja postižu se 0,5 do 1,5 časova po uzimanju doze. Koncentracije leka u plazmi su proporcionalne primenjenoj dozi. Od koncentracija koje se postižu u stanju ravnoteže, 90% se dostigne za 4 do 5 dana svakodnevnom primenom jedne doze. Davanjem udarne doze (prvog dana) koja je dvostruko veća od uobičajene dnevne doze omogućava se da koncentracije leka u plazmi dostignu približno 90% ravnotežne koncentracije do drugog dana.

Distribucija

Prividni volumen distribucije jednak je ukupnoj količini vode u organizmu. Vezivanje za proteine plazme je slabo (11-12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane telesne tečnosti. Koncentracije flukonazola u pljuvački i u sputumu su slične koncentracijama u plazmi. Kod pacijenata sa gljivičnim meningitisom, koncentracije flukonazola u cerebrospinalnoj tečnosti iznose otprilike 80% od odgovarajućih koncentracija u plazmi.

Visoke koncentracije flukonazola u koži, veće nego u serumu, postižu se u *stratum corneum*-u, epidermsu i u ekrimnom znoju. Flukonazol se nagomilava u *stratum corneum*-u. Pri dozama od 50 mg jednom dnevno, koncentracija flukonazola posle 12 dana iznosila je 73 µg/g, a 7 dana po obustavljanju terapije koncentracija je i dalje bila 5,8 µg/g. Pri doziranju 150 mg jednom nedeljno, koncentracija flukonazola u *stratum corneum*-u sedmog dana iznosila je 23,4 µg/g, a 7 dana po drugoj dozi bila je i dalje 7,1 µg/g.

Koncentracija flukonazola u noktima posle 4 meseca uzimanja 150 mg jednom nedeljno iznosila je 4,05 µg/g u zdravim i 1,8 µg/g u obolelim noktima. Štaviše, merljivi nivoi flukonazola nalaženi su u uzorcima noktiju 6 meseci po prekidu terapije.

Biotransformacija

Flukonazol se metaboliše samo u manjoj meri. Od radioaktivne doze, samo 11% se izluči urinom u promenjenom obliku. Flukonazol je selektivni inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5). Takođe, flukonazol je inhibitor izoenzima CYP2C19.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme iznosi oko 30 časova. Glavni put izlučivanja je preko bubrega. U urinu se pojavljuje približno 80% unete doze u obliku nepromenjenog leka. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema podataka o metabolitima u cirkulaciji.

Dugo poluvreme eliminacije iz plazme daje osnovu za terapiju jednom dozom u slučajevima vaginalne kandidijaze, a jednom dnevno i jednom nedeljno za sve druge indikacije.

Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega, (brzina glomerularne filtracije, GFR<20ml/min), poluvreme eliminacije je povećano sa 30 na 98 časova. Posledično je potrebno smanjenje doze. Flukonazol se uklanja hemodijalizom i u manjoj meri peritonealnom dijalizom. Nakon tročasovne hemodijalize, oko 50% flukonazola se eliminiše iz krvi.

Farmakokinetika kod dece

Farmakokinetički podaci procenjivani su za 113 pedijatrijskih pacijenata u 5 kliničkih ispitivanja: 2 ispitivanja sa pojedinačnom dozom, 2 ispitivanja sa višestrukom dozom i ispitivanje kod prevremeno rođene dece. Podaci iz jednog ispitivanja ne mogu se interpretirati zbog promena u predviđenoj formulaciji tokom ispitivanja. Dodatni podaci bili su dostupni iz *compassionate use* ispitivanja.

Nakon primene 2-8 mg/kg flukonazola deci starosti od 9 meseci do 15 godina, izmeren je PIK od oko 38 µg·h/mL po doznoj jedinici od 1 mg/kg. Prosečno poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme je variralo između 15 i 18 časova, a volumen distribucije bio je oko 880 ml/kg nakon višestrukih doza. Duže poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme od oko 24 časa zabeleženo je nakon pojedinačne doze. Ovo se može uporediti sa poluvremenom eliminacije flukonazola nakon pojedinačne primene 3 mg/kg i.v. kod dece starosti od 11 dana do 11 meseci. Volumen distribucije u ovoj starosnoj grupi iznosio je oko 950 ml/kg.

Iskustvo sa flukonazolom kod novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja kod prevremeno rođene dece. Prosečna starost u vreme primene prve doze iznosila je 24 časa (raspon od 9 do 36 časova) a prosečna težina na rođenju iznosila je 0,9 kg (raspon od 0,75 do 1,10 kg) za 12 prevremeno rođenih beba sa prosečnim trajanjem gestacije od oko 28 nedelja. Sedam pacijenata je završilo protokol; maksimalno pet intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg primenjeno je na svaka 72 časa. Prosečno poluvreme eliminacije u časovima iznosilo je 74 (raspon od 44-185) prvog dana koje se smanjivalo tokom vremena do prosečne vrednosti od 53 (raspon od 30-131) sedmog dana i 47 (raspon od 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krive (mikrogram·h/ml) iznosila je 271 (raspon od 173-385) prvog dana i rasla je do prosečne vrednosti od 490 (raspon od 292-734) sedmog dana, a zatim opadala do prosečne vrednosti od 360 (raspon 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije (ml/kg) iznosio je 1183 (raspon od 1070-1470) prvog dana i rastao tokom vremena do prosečne vrednosti od 1184 (raspon od 510-2130) sedmog dana i 1328 (raspon od 1040-1680) trinaestog dana.

Farmakokinetika kod starijih osoba

Farmakokinetičko ispitivanje sprovedeno je na 22 ispitanika starosti 65 ili više godina, koji su primali pojedinačnu oralnu dozu od 50 mg flukonazola. Deset od ovih pacijenata istovremeno je primalo diuretike. C_{max} iznosila je 1,54 µg/ml i javila se 1,3 časova nakon doze. Prosečan PIK iznosio je $76,4 \pm 20,3$ µg·h/ml, a prosečno terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 46,2 časa. Ove vrednosti farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrednosti zabeleženih kod normalnih mladih dobrovoljaca muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala PIK ili C_{max} . Pored toga, klirens kreatinina (74 ml/min), procenat nepromenjenog leka koji je detektovan u urinu (0-24 h, 22%) i procenjena vrednost renalnog klirensa flukonazola (0,124 ml/min/kg) kod starijih osoba, koji su se pokazali niži u odnosu na rezultate kod mladih dobrovoljaca, izgleda da su povezani sa smanjenom funkcijom bubrega koja je karakteristična za ovu grupu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekte u nekliničkim ispitivanjima zabeleženi su samo prilikom izloženosti koja se smatra značajno većom od izloženosti kod ljudi, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu.

Kancerogenost

Nema dokaza o kancerogenom potencijalu flukonazola kod miševa i pacova koji su tretirani oralno tokom 24 meseca dozama od 2,5, 5 ili 10 mg/kg/dan (približno 2-7 puta većim od preporučenih doza za ljude). Pacovi muškog pola koji su tretirani dozama od 5 ili 10 mg/kg/dan imali su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma.



Mutagenost

Rezultati testova mutagenosti za flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, su bili negativni kod 4 soja bakterije *Salmonella typhimurium*, kao i u limfnom sistemu L5178Y miša. Citogene studije *in vivo* (na ćelijama koštane srži miša nakon oralne primene flukonazola) i *in vitro* (na humanim limfocitima izloženim dozi flukonazola od 1000 µg/mL) nisu pokazale prisustvo hromozomalnih mutacija.

Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije uticao na plodnost pacova muškog i ženskog pola koji su tretirani oralno dnevnim dozama od 5, 10 ili 20 mg/kg ili parenteralnim dozama od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Nije bilo uticaja na fetus u dozama od 5 ili 10 mg/kg; povećana učestalost fetalnih anatomskih varijanti (veći broj rebra, dilatacija bubrežne karlice) i odložena osifikacija zabeleženi su prilikom primene doza od 25 i 50 mg/kg i viših. Prilikom primene doza u rasponu od 80 mg/kg do 320 mg/kg zabeleženo je povećanje embrioletaliteta i poremećaji fetusa uključujući talasasta rebra, rasep nepca i poremećaj kranio-facijalne osifikacije.

Neznatno odlaganje porođaja zabeleženo je pri dozi od 20 mg/kg oralno, a distocija i produženje porođaja zabeleženi kod nekolicine ženki sa dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg intravenski. Poremećaj porođaja se manifestovao kao neznatan porast broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenje neonatalnog preživljavanja pri ovim doznim nivoima. Dejstvo na porođaj je u skladu sa specifičnim dejstvom visokih doza flukonazola na smanjenje nivoa estrogena. Ovakva hormonska promena nije zapažena kod žena lečenih flukonazolom (videti odeljak 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

laktoza, monohidrat
skrob, kukuruzni
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat
natrijum-laurilsulfat

Sastav kapsule:

Kapa:

želatin
titan-dioksid (E171)
patent blue V (E131)

Telo:

želatin
titan-dioksid (E171)
patent blue V (E131) – samo za kapsule od 150 mg



Crno mastilo za štampanje oznaka na kapsuli (S-1-27794 Opacode black ili TekPrint SW-9008 Black ink):

šelak
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
n-butanol
alkohol, bezvodni
voda, prečišćena
propilenglikol
industrijski metilovani alkohol
izopropanol
amonijum-hidroksid
kalijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Pet (5) godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Čuvati van domašaja dece!

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: PVC/aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje:

Diflucan® 50 mg kapsula, tvrda: složiva kartonska kutija koja sadrži Uputstvo za lek i jedan blister sa 7 kapsula jačine 50 mg (ukupno 7 komada)

Diflucan® 150 mg kapsula, tvrda: složiva kartonska kutija koja sadrži Uputstvo za lek i jedan blister sa 1 kapsulom jačine 150 mg (ukupno 1 komad).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Predstavništvo Pfizer H.C.P. Corporation, Beograd, Trešnjinog cveta 1/VI, Novi Beograd



8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prethodne obnove dozvole:

Diflucan® kapsula, tvrda; 50 mg x 7: 1114/2006/12

Diflucan® kapsula, tvrda; 150mg x 1: 1113/2006/12

Broj poslednje obnove dozvole:

Diflucan® kapsula, tvrda; 50 mg x 7: 515-01-0934-11-001

Diflucan® kapsula, tvrda; 150mg x 1: 515-01-0937-11-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prethodne obnove dozvole:

05.07.2006.

Datum poslednje obnove dozvole:

21.11.2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar 2015.