

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Diflazon 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 ml raztopine za infundiranje (1 steklenica) vsebuje 200 mg flukonazola. 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg flukonazola.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij (3,538 mg/ml oziroma 0,1538 mmol/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje
Raztopina je bistra, brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diflazon je indicirano pri naslednjih glivičnih okužbah, ki jih povzročajo občutljive kvasovke (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflazon je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4);
- kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4);
- invazivne kandidoze;
- kandidoze sluznic, vključno s kandidozo ustne votline in žrela, kandidoze požiralnika, kandidurije in kronične kandidoze sluznic in kože;
- kronične atrofične kandidoze ustne votline (vnetje v ustih zaradi zobne proteze), kadar ustna higiena ali lokalno zdravljenje ne zadoščata.

Zdravilo Diflazon je indicirano pri odraslih za preprečevanje:

- ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ponovitev veliko;
- ponovitve kandidoze ustne votline in žrela ali kandidoze požiralnika, pri bolnikih, okuženih s HIV-om, pri katerih je tveganje za ponovitev veliko;
- preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot na primer pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji, pri katerih se izvaja kemoterapija, ali pri bolnikih, ki prejemajo presadke krvotvornih matičnih celic) (glejte poglavje 5.1).

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

Zdravilo Diflazon se uporablja za zdravljenje kandidoze sluznic (ustna votlina in žrelo, požiralnik), invazivne kandidoze in kriptokoknega meningitisa ter za preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom. Zdravilo Diflazon lahko uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Za ustrezno uporabo protiglivičnih zdravil je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Odrasli

Indikacije		Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
kriptokokoza	- zdravljenje kriptokoknega meningitisa.	polnilni odmerek: 400 mg prvi dan poznejši odmerki: 200–400 mg na dan	običajno najmanj 6–8 tednov, pri smrtno nevarnih okužbah je dnevni odmerek mogoče povečati na 800 mg
	- vzdrževalno zdravljenje za preprečitev ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev	200 mg na dan	neomejeno ob odmerku 200 mg na dan
kokcidioidomikoza		200–400 mg	11–24 mesecev ali dlje, odvisno od bolnika; 800 mg na dan pride v poštev pri nekaterih okužbah, zlasti pri obolenjih možganskih ovojnic
invazivna kandidoza		polnilni odmerek: 800 mg prvi dan poznejši odmerki: 400 mg na dan	pri kandidemiji traja priporočeno zdravljenje 2 tedna po prvem negativnem rezultatu preverjanja krvne kulture in po izginotju znakov in simptomov, ki bi jih bilo mogoče pripisati kandidemiji
zdravljenje kandidoze sluznic	- kandidoza ustne votline in žrela	polnilni odmerek: 200–400 mg prvi dan poznejši odmerki: 100–200 mg na dan	7–21 dni oz. dokler ne pride do remisije kandidoze ustne votline in žrela), pri bolnikih z zelo oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko traja dalj časa
	- kandidoza požiralnika	polnilni odmerek: 200–400 mg prvi dan poznejši odmerki:	14–30 dni oz. dokler ne pride do remisije kandidoze požiralnika, pri bolnikih z zelo oslabelem delovanjem imunskega sistema

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		100–200 mg na dan	lahko traja dalj časa
	- kandiduriya	200–400 mg na dan	7–21 dni, pri bolnikih z zelo oslabelem delovanjem imunskega sistema lahko traja dalj časa
	- kronična atrofična kandidoza	50 mg na dan	14 dni
	- kronična kandidoza sluznic in kože	50–100 mg na dan	do 28 dni, daljša obdobja zdravljenja so odvisna tako od izrazitosti okužbe kot od stopnje oslabelosti imunskega sistema in okužbe
preprečevanje ponovitve kandidoze sluznic pri bolnikih, okuženih s HIV-om, pri katerih je nevarnost ponovitve velika	- kandidoza ustne votline in žrela	100–200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	trajanje zdravljenja je pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema neomejeno
	- kandidoza požiralnika	100–200 mg na dan ali 200 mg 3-krat na teden	trajanje zdravljenja je pri bolnikih s kroničnim zavrtjem imunskega sistema neomejeno
preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo		200–400 mg	Zdravljenje je treba začeti nekaj dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in ga nadaljevati 7 dni po okrevanju od nevtropenije, potem ko se število nevtrofilcev dvigne nad 1000 celic/mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na ledvično delovanje (glejte *Ledvična okvara*).

Ledvična okvara

Zdravilo Diflazon se kot nespremenjena učinkovina izloča pretežno v seč. Pri zdravljenju z enim odmerkom prilaganje ni potrebno. Bolnikom (vključno z otroki), ki imajo ledvično okvaro in dobivajo večkratne odmerke flukonazola, je treba kot začetni odmerek dati od 50 do 400 mg, kar izhaja iz priporočenega odmerka za določeno indikacijo. Po tem začetnem polnilnem odmerku mora dnevni odmerek (glede na indikacijo) temeljiti na naslednji razpredelnici:

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

Bolniki, ki so na hemodializi, morajo po vsaki hemodializi dobiti 100 % priporočenega odmerka; v dneh brez dialize morajo bolniki dobivati manjši odmerek, ki je odvisen od njihovega kreatininskega očistka.

Jetna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro so na voljo omejeni podatki, zato je treba flukonazol z zmanjšanim jetrnim delovanjem flukonazol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

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

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

Za pediatrične bolnike z ledvično okvaro glejte odmerjanje v odstavku *Ledvična okvara*.

Farmakokinetike flukonazola pri pediatrični populaciji z ledvičnim odpovedovanjem niso raziskovali (za zdravljenje normalno donošenih otrok, pri katerih je pogosto prisotna primarna nezrelost ledvic, glejte nadaljevanje).

Dojenčki, majhni otroci in otroci (stari od 28 dni do 11 let)

Indikacija	Odmerjanje	Priporočila
kandidoza sluznic	začetni odmerek: 6 mg/kg poznejši odmerki: 3 mg/kg na dan	začetni odmerek se lahko uporabi prvi dan, da se hitreje dosežejo ravni v stanju dinamičnega ravnotežja
invazivna kandidoza kriptokokni meningitis	6–12 mg/kg na dan	odvisno od izrazitosti obolenja
vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve kriptokoknega meningitisa pri otrocih z velikim tveganjem za ponovitev	6 mg/kg na dan	odvisno od izrazitosti obolenja
preprečevanje okužb s kandido pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom	3–12 mg/kg na dan	odvisno od obsega in trajanja izzvane nevtropenije (glejte Odmerjanje pri odraslih)

Mladostniki (stari od 12 do 17 let)

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

Normalno donošeni novorojenčki (od 0 dni do 27 dni)

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

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

Način uporabe

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Diflazon lahko uporabljamo peroralno ali v obliki intravenske infuzije, pri čemer je način dajanja odvisen od kliničnega stanja bolnika. Pri prehodu z intravenske uporabe na peroralno ali obratno dnevna odmerka ni treba spreminjati.

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko in jakost glede na starost, telesno maso in odmere. Kapsule niso prirejene za uporabo pri dojenčkih in majhnih otrocih. Na voljo so peroralne tekoče farmacevtske oblike flukonazola, ki so primernejše za uporabo pri tej populaciji.

Hitrost dajanja intravenske infuzije ne sme biti večja od 10 ml/min. Zdravilo Diflazon je raztopljeno v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, pri čemer vsakih 200 mg (100 ml steklenička) vsebuje 15 mmolov Na⁺ kot Cl⁻ ionov. Ker je zdravilo Diflazon na voljo v obliki razredčene raztopine natrijevega klorida, je treba pri bolnikih, pri katerih so potrebne omejitve vnosa natrija ali tekočin, pozornost nameniti hitrosti dajanja tekočine.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

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 sočasna uporaba terfenadina kontraindicirana pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Diflazon v večkratnih odmerkih po 400 mg na dan ali več. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je kontraindicirana sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo prek citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. cisaprida, astemizola, pimoziida, kinidina in eritromicina (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tinea capitis

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

Kriptokokoza

Dokazi o učinkovitosti flukonazola za zdravljenje kriptokokoze drugih mest (npr. kriptokokoze v pljučih in kriptokokoze na koži) so omejeni, zato ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Globoke endemične mikoze

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

Kandidoza

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

Sečila

Zdravilo Diflazon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2).

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Zdravilo Diflazon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno okvaro.

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

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

Srčno-žilni sistem

Nekateri azoli, tudi flukonazol, so bili povezani s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. Flukonazol povzroči podaljšanje intervala QT preko zavrtja toka v kalijevih kanalčkih, ki prevajajo tok ionov K⁺ učinkoviteje v celico kot iz nje (I_{Kr}). Z drugimi zdravili povzročeno podaljšanje intervala QT (npr. z amiodaronom) je lahko večje zaradi zavrtja citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri bolnikih, ki so jemali flukonazol, so bili med spremljanjem v obdobju trženja zdravila opisani zelo redki primeri podaljšanja intervala QT in *torsades de pointes*. Ta poročila so vključevala resno bolne bolnike z več dejavniki tveganja, npr. s strukturno boleznijo srca, elektrolitskimi motnjami in sočasno uporabo zdravil, kar je lahko pripomoglo k temu učinku. Bolniki s hipokaliemijo in napredovalim srčnim popuščanjem imajo povečano tveganje za pojav življenjsko ogrožujočih ventrikularnih aritmij in *torsades de pointes*.

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

Halofantrin

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

Dermatološke reakcije

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

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

Preobčutljivost

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

Citokrom P450

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

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Terfenadin

Bolnike, ki sočasno z odmerki flukonazola, manjšimi od 400 mg na dan, prejemajo tudi terfenadin, je treba natančno spremljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Insuficienca nadledvične žleze

Znano je, da ketokonazol povzroča insuficienco nadledvične žleze, kar lahko velja tudi za flukonazol, čeprav so to opazili redko.

Insuficienca nadledvične žleze v povezavi s sočasnim zdravljenjem s prednizonom je opisana v poglavju 4.5, Vpliv flukonazola na druga zdravila.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje 353,8 mg (15,38 mmol) natrija na vialo (100 ml), kar je enako 17,7% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, katerih sočasna uporaba je kontraindicirana

Cisaprid

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

Terfenadin

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

Astemizol

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

Pimozid

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

Kinidin

Čeprav sočasne uporabe niso raziskovali *in vitro* ali *in vivo*, lahko sočasna uporaba flukonazola in kinidina zavre presnovo kinidina. Uporaba kinidina je bila povezana s podaljšanjem intervala QT in v

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

redkih primerih s *torsades de pointes*. Sočasna uporaba flukonazola in kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin

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

Sočasna uporaba naslednjih zdravil ni priporočljiva

Amiodaron

Pri sočasni uporabi flukonazola z amiodaronom lahko pride do podaljšanja intervala QT. Zato je pri sočasni uporabi teh dveh zdravil potrebna previdnost, zlasti pri visokih odmerkih flukonazola (800 mg).

Halofantrin

Flukonazol lahko zaradi zaviralnega učinka na CYP3A4 poveča koncentracijo halofantrina v plazmi. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina lahko poveča tveganje za pojav kardiotskičnih učinkov (podaljšanje intervala QT, *torsades de pointes*) in s tem nenadne srčne smrti. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi naslednjih zdravilso potrebne previdnost in prilagoditve odmerka

Vpliv drugih zdravil na flukonazol

Hidroklorotiazid

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja je sočasno dajanje večkratnih odmerkov hidroklorotiazida zdravim prostovoljcem, ki so prejeli flukonazol, povečalo plazemsko koncentracijo flukonazola za 40 %. Pri bolnikih, ki sočasno prejema diuretike, zaradi takšnega učinka ni treba spreminjati odmerjanja flukonazola.

Rifampicin

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

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

Vpliv flukonazola na druga zdravila

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

Alfentanil

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

Amitriptilin, nortriptilin

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Amfotericin B

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

Antikoagulanti

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

Benzodiazepini (kratkotrajno delujoči, npr. midazolam, triazolam)

Po peroralni uporabi midazolama je flukonazol povzročil bistveno povečanje koncentracije midazolama in njegovih psihomotoričnih učinkov. Sočasno jemanje flukonazola v odmerku po 200 mg in midazolama v odmerku po 7,5 mg, peroralno, je povečalo AUC midazolama za 3,7-krat in razpolovni čas za 2,2-krat. Flukonazol v odmerku po 200 mg na dan, ki so ga dajali sočasno s triazolamom v odmerku po 0,25 mg, peroralno, je povečal AUC triazolama za 4,4-krat in razpolovni čas za 2,3-krat. Pri sočasnem zdravljenju s flukonazolom so opazili okrepljene in dalj časa trajajoče učinke triazolama. Če je pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, potrebno sočasno zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka benzodiazepina, bolnike pa ustrezno spremljati.

Karbamazepin

Flukonazol zavre presnovo karbamazepina, opazili pa so, da se je njegova koncentracija v serumu povečala za 30 %. Obstaja tveganje za pojav toksičnih učinkov karbamazepina. Glede na meritve koncentracije in učinka je morda potrebna prilagoditev odmerka karbamazepina.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil in felodipin) se presnavljajo s CYP3A4. Flukonazol lahko poveča sistemsko izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Pri bolnikih je priporočljivo skrbno spremljati pojav neželenih učinkov.

Celekoksib

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

Ciklofosamid

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

Fentanil

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Zaviralci reduktaze HMG-CoA

Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča, če flukonazol uporabimo sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (npr. atorvastatin ali simvastatin) ali CYP2C9 (npr. fluvastatin). Če je potrebno sočasno zdravljenje, je treba pri bolniku spremljati pojav simptomov miopatije in rabdomiolize ter raven kreatinske kinaze. Če pride do izrazitega povečanja koncentracije kreatinske kinaze ali če se pojavita miopatija in rabdomioliza oziroma obstaja sum, da se lahko pojavita, je treba zaviralce reduktaze HMG-CoA prenehati uporabljati.

Ibrutinib

Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, povečajo plazemske koncentracije ibrutiniba in lahko povečajo tveganje za pojav toksičnih učinkov. Če se tej kombinaciji ni mogoče izogniti, je treba v času jemanja zaviralca CYP3A4 odmerek ibrutiniba zmanjšati na 280 mg enkrat na dan (dve kapsuli) in bolnika skrbno klinično nadzorovati.

Ivakaftor

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

Olaparib

Zmerni zaviralci CYP3A4, kot je flukonazol, povečajo plazemske koncentracije olapariba; sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno odmerek olapariba omejiti na 200 mg dvakrat na dan.

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

Ciklosporin

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

Everolimus

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

Sirolimus

Flukonazol poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi, domnevno zaviranja njegove presnove prek CYP3A4 in P-glikoproteina. To kombinacijo je mogoče uporabljati ob prilagoditvi odmerka sirolimusa glede na učinek oziroma izmerjene koncentracije.

Takrolimus

Flukonazol lahko zaradi zaviranja presnove prek CYP3A4 v črevesju do 5-krat poveča serumsko koncentracijo peroralno uporabljenega takrolimusa. Če so takrolimus dajali intravensko, niso opazili nobenih pomembnih sprememb farmakokinetike. Zvišano raven takrolimusa povezujejo z

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nefrotoksičnostjo. Peroralni odmerek takrolimusa je treba zmanjšati glede na koncentracijo takrolimusa v plazmi.

Losartan

Flukonazol zavira presnovo losartana v njegov aktivni presnovek (E 3174); ta povzroči večino antagonističnega učinka na receptorjih angiotenzina II, do katerega pride med zdravljenjem z losartanom. Pri bolnikih je treba stalno spremljati krvni tlak.

Metadon

Flukonazol lahko poveča koncentracijo metadona v serumu. Morda je potrebna prilagoditev odmerka metadona.

Nesteroidna protivnetna zdravila

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

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

Fenitoin

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

Prednizon

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

Rifabutin

Flukonazol poveča koncentracijo rifabutina v serumu, kar povzroči do 80-odstotno povečanje AUC rifabutina. Opisani so o primeri uveitisa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli flukonazol in rifabutin. Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati znake zastrupitve z rifabutinom.

Sakvinavir

Zaradi zaviranja presnove sakvinavirja prek CYP3A4 v jetrih in zaviranja P-glikoproteina flukonazol poveča AUC sakvinavirja za približno 50 % in C_{max} za približno 55 %. Medsebojnega delovanja med sakvinavirjem in ritonavirjem niso proučevali, lahko pa so izrazitejša. Morda je potrebna prilagoditev odmerka sakvinavirja.

Sulfonilsečnine

Ugotovili so, da flukonazol pri zdravih prostovoljcih podaljša serumski razpolovni čas sočasno uporabljenih peroralnih sulfonilsečnin (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida in tolbutamida).

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med sočasno uporabo je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov sulfonilsečnin.

Teofilin

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

Tofacitinib

Pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo tako zmerno inhibicijo CYP3A4 kot močno inhibicijo CYP2C19 (npr. flukonazol), se izpostavljenost tofacitinibu poveča. Zato je priporočljivo, da se pri uporabi kombinacij s temi zdravili odmerek tofacitiniba zmanjša 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 odmerek tolvaptana zmanjšati, kot je opisano v informacijah o zdravilu za tolvaptan. Bolnika je treba pogosto spremljati glede morebitnih neželenih učinkov, povezanih s tolvaptanom.

Alkaloidi vinke

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

Vitamin A

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

Vorikonazol (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4)

Sočasna peroralna uporaba vorikonazola (400 mg vsakih 12 ur 1. dan, nato 200 mg vsakih 12 ur, 2 dni in pol) in flukonazola (400 mg 1. dan, nato 200 mg vsakih 24 ur 4 dni) pri osmih zdravih moških osebah je C_{max} vorikonazola v povprečju povečala za 57 % (90-odstotni interval zaupanja /IZ/: 20 %, 107 %) in AUC_{τ} za 79 % (90-odstotni IZ: 40 %, 128 %). Zmanjšane odmerke in/ali pogostosti dajanja vorikonazola, ki bi izničil ta učinek, niso določali. Če vorikonazol uporabimo po flukonazolu, je treba bolnika spremljati zaradi neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom.

Zidovudin

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

Azitromicin

V odprti randomizirani triserni navzkrižni študiji so pri 18 zdravih preiskovancih ocenili vpliv enkratnega peroralnega odmerka 1200 mg azitromicina na farmakokinetiko enkratnega peroralnega

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

800 mg odmerka flukonazola kot tudi vplive flukonazola na farmakokinetiko azitromicina. Med flukonazolom in azitromicinom ni bilo pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Peroralni kontraceptivi

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

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

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

Dojenje

Flukonazol prehaja v materino mleko, kjer doseže koncentracije, ki so podobne plazemskim (glejte poglavje 5.2). Z dojenjem je mogoče nadaljevati po enkratnem odmerku 150 mg flukonazola. Po ponavljajoči se uporabi flukonazola ali po uporabi velikega odmerka zdravila dojenje ni priporočljivo. Upoštevati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja, klinično potrebo matere po zdravlilu Diflazon ter morebitne neželene učinke na dojenega otroka zaradi zdravila Diflazon ali osnovne bolezni matere.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Študije o vplivih zdravila Diflazon na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile opravljene. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice ali konvulzij (glejte poglavje 4.8) med jemanjem zdravila Diflazon in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če pride do katerega 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).

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

Med zdravljenjem s flukonazolom so opažali in poročali o naslednjih neželenih učinkih z naslednjo pogostostjo pojavljanja:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija	
bolezni imunskega sistema			anafilaksija	
presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija	
psihiatrične motnje		somnolenca, nespečnost		
bolezni živčevja	glavobol	konvulzije (napadi, podobni epileptičnim), parestezija, omotica, motnje v zaznavanju okusa	tremor	
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlava		
srčne bolezni			<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4),	

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)	
bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, navzea	zaprtje, dispepsija, flatulenca, suha usta		
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven aspartat aminotransferaze (glejte poglavje 4.4), zvišana raven alkalne fosfataze v krvi (glejte poglavje 4.4)	holestaza (glejte poglavje 4.4), zlatenica (glejte poglavje 4.4), zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4)	odpoved jetrnega delovanja (glejte poglavje 4.4), nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.4), hepatitis (glejte poglavje 4.4), poškodba jetrnih celic (glejte poglavje 4.4)	
bolezni kože in podkožja	izpuščaj (glejte poglavje 4.4)	izbruh izpuščaja zaradi zdravila* (glejte poglavje 4.4), koprivnica (glejte poglavje 4.4), pruritus, povečano znojenje	toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4), akutna, generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4), eksfoliativni dermatitis, angioedem, edem obraza, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, splošno slabo počutje, astenija, zvišana telesna temperatura		

*vključno z lokaliziranimi kožnimi izpuščaji zaradi istega zdravila

Pediatrična populacija

Vzorec in pogostost neželenih učinkov in laboratorijskih nepravilnosti, zabeležena med kliničnimi preskušanji pri otrocih, sta primerljiva s preskušanji pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Simptomi

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja flukonazola, zaradi česar je prišlo do halucinacij in paranoidnega vedenja.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju utegne zadoščati simptomatsko zdravljenje (s podpornimi ukrepi in izpiranjem želodca, če je potrebno).

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, triazol in derivati tetrazola; oznaka ATC: J02AC01.

Način delovanja

Flukonazol je triazolsko protiglivično sredstvo. Njegov najpomembnejši način delovanja je zaviranje demetilacije 14 α -lanosterola, ki poteka s posredovanjem citokroma P450, pri glivicah; to je nujna stopnja pri biosintezi ergosterola v glivicah. Kopičenje 14 α -metil sterolov je v soodvisnosti s poznejšim izgubljanjem ergosterola v membrani celice glivice in lahko povzroči protiglivično delovanje flukonazola. Za flukonazol so ugotovili, da bolj selektivno deluje na encime citokroma P450 v glivicah kot na encimske sisteme citokroma P450 pri encimskih sistemih različnih sesalcev.

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

Občutljivost *in vitro*

Flukonazol *in vitro* deluje protiglivično na večino klinično običajnih vrst *Candida* (vključno s *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Za *C. glabrata* je značilna zmanjšana občutljivost na flukonazol, medtem ko sta *C. krusei* in *C. auris* odporni na flukonazol. Vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in epidemiološka mejna vrednost (ECOFF – Epidemiological Cut-

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Off) flukonazola za *C. guilliermondii* so višje od vrednosti za *C. albicans*. Vrsta *C. auris*, ki se je pojavila nedavno, je sorazmerno odporna na flukonazol.

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

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

V študijah na živalih obstaja soodvisnost med vrednostmi minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) in učinkovitostjo v primerjavi z eksperimentalnimi mikozami, ki jih povzročajo *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 ter uspešnim kliničnim odzivom kandidoze v ustih in v manjšem obsegu odzivom kandidemije na zdravljenje. V skladu s tem je ozdravitev manj verjetna pri okužbah, ki so jih povzročili sevi z večjo MIK flukonazola.

Mehanizmi odpornosti

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

Znana so poročila o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne spadajo med *C. albicans*, in imajo pogosto naravno zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*) ali so odporne nanj (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Pri takih okužbah bi utegnilo biti 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 in farmakodinamičnih (PK/PD) podatkov, občutljivosti *in vitro* in kliničnega odziva je EUCAST-AFST (Evropski odbor za preverjanje občutljivosti protimikrobnih zdravil – Pododbor za preverjanje občutljivosti protiglivičnih zdravil) določil mejne koncentracije za flukonazol za vrste *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document /2020/, 3. verzija; 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, določene pa so bile v glavnem na temelju PK/PD-podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK za določene vrste, in na mejne koncentracije, povezane z vrsto, za tiste vrste, ki so najpogosteje povezane z okužbami pri ljudeh. Te mejne koncentracije so navedene v spodnji razpredelnici:

Protiglivično zdravilo	Z vrsto <i>Candida</i> povezane mejne koncentracije ($S \leq / R >$) v mg/l						Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ^A $S \leq / R >$ v mg/l
	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

flukonazol	2/4	2/4	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 podlagi PK/PD-podatkov in so neodvisne od porazdelitev MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih koncentracij.

-- – Preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

* = 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 absorpcijo peroralno uporabljenega zdravila. Do največjih koncentracij v plazmi na tešče pride od 0,5 do 1,5 ure po odmerku. Koncentracija v plazmi je sorazmerna odmerku.

Devetdesetodstotna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 4. ali 5. dne večkratnega odmerjanja enkrat na dan. Uporaba začetnega odmerka (1. dan), ki je dvakrat tolikšen kot običajni dnevni odmerek, omogoča, da se koncentracija v plazmi do 2. dne približa 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

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

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

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

Koncentracija flukonazola v nohtih je po 4 mesecih jemanja odmerkov po 150 mg enkrat na teden znašala 4,05 $\mu\text{g/g}$ v zdravih nohtih in 1,8 $\mu\text{g/g}$ v obolelih nohtih; flukonazol je bilo še vedno mogoče izmeriti v vzorcih nohtov 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Biotransformacija

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

Izločanje

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

Farmakokinetika pri ledvični okvari

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

Farmakokinetika med dojenjem

V farmakokinetični študiji so pri desetih doječih materah, ki so začasno ali trajno prenehale dojiti svoje dojenčke, 48 ur ocenjevali koncentracije flukonazola v plazmi in materinem mleku po enkratnem odmerku 150 mg zdravila flukonazol. V materinem mleku so zaznali flukonazol v povprečni koncentraciji, ki je znašala približno 98 % koncentracije v materini plazmi. Povprečna vrednost največje koncentracije v materinem mleku je bila 2,61 mg/l 5,2 uri po odmerku. Ocenjeni dnevni odmerek flukonazola, ki ga je dojenček prejel z materinim mlekom (ob upoštevanju povprečne količine zaužitega mleka 150 ml/kg/dan), je na podlagi povprečne vrednosti največje koncentracije v mleku znašal 0,39 mg/kg/dan, kar je približno 40 % priporočenega odmerka za novorojenčke (stare < 2 tedna) ali 13 % priporočenega odmerka za dojenčke pri kandidozi sluznic.

Farmakokinetika pri otrocih

Farmakokinetične podatke so ocenili za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij; dve sta bili študiji posamičnih odmerkov, dve študiji večkratnih odmerkov in ena študija pri nedonošenčkih. Podatkov ene študije ni bilo mogoče interpretirati, ker je bila med študijo zamenjana farmacevtska oblika. Dodatne podatke so vzeli iz študije sočutne uporabe.

Potem ko so otrokom, starim od 9 mesecev do 15 let, dajali od 2 do 8 mg/kg flukonazola, je bila AUC okrog 38 µg·h/ml na enoto odmerka 1 mg/kg. Povprečni razpolovni čas izločanja flukonazola iz plazme je bil od 15 do 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 intravenskem odmerku 3 mg/kg pri otrocih, starih od 11 dni do 11 mesecev. Volumen porazdelitve v tej starostni skupini je bil okrog 950 ml/kg.

Pri novorojenčkih so izkušnje s flukonazolom 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 9–36), povprečna masa ob porodu pa 0,9 kg (razpon 0,75–1,10). Protokol je dokončalo sedem bolnikov; vsakih 72 ur so uporabili največ pet intravenskih infuzij flukonazola v odmerku 6 mg/kg. Povprečni razpolovni čas (v urah) je bil 1. dan 74 (razpon 44–185) in se je sčasoma skrajšal na povprečno 53 (razpon 30–131) 7. dan in 47 (razpon 27–68) 13. dan. Površina pod krivuljo (µg·h/ml) je bila 1. dan 271 (razpon 173–385) in se je 7. dan povečala na povprečno 490 (razpon 292–734), 13. dan pa se je zmanjšala na povprečno 360 (razpon 167–566). Volumen porazdelitve (ml/kg) je bil 1. dan 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 peroralni odmerek flukonazola. Deset izmed teh bolnikov je sočasno prejelo diuretike. C_{max} je znašala 1,54 µg/ml, pojavila pa se je 1,3 ure po odmerku. Povprečna vrednost AUC je znašala 76,4 ±

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

20,3 µg. h/ml, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 46,2 ure. Te vrednosti farmakokinetičnih parametrov so večje kot ustrezne vrednosti, o katerih so poročali za normalne mlade prostovoljce moškega spola. Sočasno dajanje diuretikov ni pomembno spremenilo AUC ali C_{max}. Poleg tega so bili kreatininski očistek (74 ml/min), odstotek zdravila, ki so ga v nespremenjeni obliki ugotovili v seču (0–24 ur, 22 %), in ocene glede ledvičnega očistka flukonazola (0,124 ml/min/kg) pri starejših na splošno manjši od ustreznih vrednosti pri mladih prostovoljcih. Tako se zdi, da so spremembe v uporabnosti flukonazola pri starejših povezane z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, kar je značilnost te skupine bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Kancerogenost

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

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

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

Pri odmerkih po 5 ali 10 mg/kg ni bilo nobenih vplivov na plod, pri odmerkih po 25 in 50 mg/kg in večjih so pri plodu opazili več anatomskih nepravilnosti (več reber, kot je normalno, razširitev ledvičnega meha) in zakasnitev osifikacije. Pri odmerkih, ki so se gibali v območju od 80 do 320 mg/kg, je bila smrtnost zarodkov povečana, nenormalnosti pri plodu pa so vključevale valovita rebra, razcepljeno nebo in nenormalno kraniofacialno osifikacijo.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (steklo tip I), gumijasta zaporka, alumijska zaporka: 1 steklenica s 100 ml raztopine za infundiranje, v škatli.

Steklenica (steklo tip I), gumijasta zaporka, alumijska zaporka: 10 steklenic s 100 ml raztopine za infundiranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Flukonazol intravenska infuzija je združljiva z naslednjimi raztopinami za dajanje:

- a) 5 % in 20 % dekstroza
- b) Ringerjeva raztopina
- c) Hartmannova raztopina
- d) Kalijev klorid v dekstrozi
- e) 4,2 % in 5 % natrijev bikarbonat
- f) 3,5 % aminosin
- g) Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (6,36 % raztopina za interperitonealno dializo)

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

Raztopina za infundiranje je samo za enkratno uporabo.

Razredčevanje je treba opraviti v aseptičnih razmerah. Raztopino je treba pred uporabo pregledati, da bi ugotovili morebitno prisotnost delcev ali spremembo barve. Raztopino se lahko uporabi le, če je bistra in brez delcev.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/98/00472/008-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 6. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 1. 2009

1.3.1	Fluconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 12. 2022