

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Diflucan 150 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg flukonazola.

Pomoćne tvari: jedna kapsula sadrži također 149,12 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula od 150 mg ima tirkizno plavo tijelo i tirkizno plavu kapicu na kojoj je crnom tintom ispisana oznaka "Pfizer" i šifra "FLU-150". Veličina kapsule je 1.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Diflucan 150 mg je namijenjen za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija (vidjeti dio 5.1):

- akutne vaginalne kandidijaze, kad lokalna terapija nije primjerena
- kandidnog balanitisa kad lokalna terapija nije primjerena

Liječenje može započeti prije nego što su poznati rezultati kultura i drugih laboratorijskih testova; međutim, nakon dobivanja tih rezultata treba na odgovarajući način prilagoditi terapiju.

Treba uzeti u obzir službene preporuke u vezi primjerene uporabe antifungalnih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Jednokratna doza od 150 mg.

##### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Ako nema dokaza o oštećenju bubrežne funkcije, preporuča se normalna doza.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Flukonazol se u najvećoj mjeri izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Kod liječenja jednokratnom dozom nije potrebna prilagodba doziranja.

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Podaci o bolesnicima s oštećenjem jetre su ograničeni, stoga flukonazol treba primjenjivati uz oprez bolesnicima s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost za indikaciju genitalne kandidijaze u pedijatrijskoj populaciji. Trenutno dostupni podaci o sigurnosti primjene u ostalim pedijatrijskim indikacijama opisani su u dijelu 4.8. Ako je neophodno liječenje genitalne kandidijaze u adolescenata (12 do 17 godina), doziranje treba biti isto kao za odrasle.

U pedijatrijskoj se populaciji ne smije prekoračiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

### Način primjene

Kapsule treba progutati cijele, neovisno o obroku.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, srodne azolne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Na temelju rezultata ispitivanja interakcije višekratnih doza, kontraindicirana je istodobna primjena terfenadina u bolesnika koji primaju Diflucan 150 mg u višekratnim dozama od 400 mg ili više na dan. U bolesnika koji primaju flukonazol kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 citokroma P450, kao što su cisaprid, astemizol, pimizid, kinidin i eritromicin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Bubrežni sustav

Lijek Diflucan 150 mg se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

#### Insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Poznato je da ketokonazol uzrokuje insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, te se ta tvrdnja, iako rijetko, može primijeniti i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je povezana s istodobnim liječenjem s prednizonom, vidjeti dio 4.5. *Učinak flukonazola na druge lijekove.*

#### Sustav jetre i žuči

Lijek Diflucan 150 mg se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Lijek Diflucan 150 mg je povezan s rijetkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti, od kojih su neki imali smrtni ishod, prvenstveno u bolesnika s ozbiljnim osnovnim bolestima. U slučajevima hepatotoksičnosti povezane s flukonazolom nije opažena izravna povezanost s ukupnom dnevnom dozom, trajanjem liječenja, spolom niti dobi bolesnika. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom obično je reverzibilna nakon prekida terapije.

Bolesnike u kojih tijekom liječenja flukonazolom dođe do poremećaja vrijednosti testova jetrene funkcije treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ozbiljnijeg oštećenja jetre.

Bolesnika treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljno oštećenje jetre (izrazita astenija, anoreksija, stalna mučnina, povraćanje i žutica). Liječenje flukonazolom mora se odmah prekinuti, a bolesnik se treba javiti liječniku.

#### Kardiovaskularni sustav

Neki azoli, uključujući i flukonazol, povezani su s produljenjem QT-intervalu na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produljenje QT-intervalu inhibicijom ionskih struja kalijevih kanala ( $I_{kr}$ ). Produljenje QT-intervalu uzrokovano drugim lijekovima (poput amiodarona) može se povećati inhibicijom citokroma P450 (CYP) 3A4. U ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi produljenja QT-intervalu i *torsade de pointes* u bolesnika koji su uzimali Diflucan 150 mg. Izvješća su obuhvaćala teško bolesne bolesnike s više nepovezanih faktora rizika poput strukturalne bolesti srca, poremećaja elektrolita i istodobne primjene drugih lijekova koji su

mogli pridonijeti stanju. Bolesnici s hipokalijemijom i uznapredovalim zatajenjem srca pod povećanim su rizikom od pojave po život opasnih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

Lijek Diflucan 150 mg se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmijским stanjima.

Kontraindicirana je istodobna primjena drugih lijekova koji produljuju QT-interval i koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 citokroma P450 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Halofantrin

Pokazalo se da halofantrin produljuje QTc-interval pri preporučenoj terapijskoj dozi te je supstrat CYP3A4. Stoga se istodobna primjena flukonazola i halofantrina ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Dermatološke reakcije

U bolesnika su se tijekom liječenja flukonazolom rijetko razvile ekfolijativne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Bolesnici oboljeli od AIDS-a skloniji su razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lijekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu pojavi u bolesnika liječena zbog površinske gljivične infekcije, treba prekinuti daljnje liječenje ovim lijekom. Ako se osip pojavi u bolesnika s invazivnim/sustavnim gljivičnim infekcijama, treba ih pomno nadzirati te prekinuti liječenje flukonazolom ako se razviju bulozne lezije ili multififormni eritem.

#### Preosjetljivost

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilakse (vidjeti dio 4.3).

#### Citokrom P450

Flukonazol je umjereni inhibitor CYP2C9 i CYP3A4. Flukonazol je također snažan inhibitor CYP2C19. Treba nadzirati bolesnike koji se istodobno liječe Diflucanom i lijekovima s uskim terapijskim prozorom koji se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

#### Terfenadin

Istodobnu primjenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno s terfenadinom treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Pomoćne tvari

Kapsule sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Istodobna primjena sljedećih lijekova je kontraindicirana:

Cisaprid: U bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i cisaprid zabilježeni su srčani događaji, uključujući *torsades de pointes*. U kontroliranom ispitivanju ustanovljeno je da istodobna primjena flukonazola u dozi od 200 mg jednom na dan i cisaprida u dozi od 20 mg četiri puta na dan dovodi do značajnog porasta razine cisaprida u plazmi i produljenja QTc-intervalu. Istodobno liječenje cisapridom i flukonazolom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Terfenadin: Provedena su ispitivanja interakcija zbog pojave ozbiljnih srčanih disritmija kao posljedice produljenja QTc-intervalu u bolesnika koji su primali druge antimikotike iz skupine azola zajedno s terfenadinom. U jednom ispitivanju flukonazol u dnevnoj dozi od 200 mg nije izazvao produljenje QTc intervalu. Drugo ispitivanje s dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol u dozama od 400 mg ili više na dan značajno povećava koncentraciju terfenadina u plazmi kad ih bolesnik uzima istodobno. Primjena flukonazola u dozi od 400 mg ili većoj u kombinaciji s terfenadinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobnu primjenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno s terfenadinom treba pomno nadzirati.

Astemizol: Istodobna primjena flukonazola s astemizolom može smanjiti klirens astemizola. Rezultat su povećane vrijednosti astemizola u plazmi, koje mogu dovesti do produljenja QT-intervalu i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i astemizola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pimozid: Iako nije ispitivana *in vitro* niti *in vivo*, istodobna primjena flukonazola s pimozidom može imati za posljedicu inhibiciju metabolizma pimozida. Povećana koncentracija pimozida u plazmi može dovesti do produljenja QT-intervalu i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i pimozida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kinidin: Iako nije ispitivana *in vitro* niti *in vivo*, istodobna primjena flukonazola s kinidinom može imati za posljedicu inhibiciju metabolizma kinidina. Uporaba kinidina povezana je s produljenjem QT-intervalu i rijetkim slučajevima *torsades de pointes*. Istodobna primjena flukonazola i kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Eritromicin: Istodobna primjena flukonazola i eritromicina može povećati rizik od kardiotsičnosti (produljen QT-interval, *torsades de pointes*) i posljedično iznenadnu srčanu smrt. Istodobna primjena flukonazola i eritromicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sljedećih lijekova ne može se preporučiti:

Halofantrin: Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi zbog inhibitornog učinka na CYP3A4. Istodobna primjena flukonazola i halofantrina može povećati rizik od kardiotsičnosti (produljen QT-interval, *torsades de pointes*) i posljedično iznenadnu srčanu smrt. Ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Istodobna upotreba kod koje je potreban oprez:

Amiodaron: Istodobna primjena flukonazola s amiodaronom može povećati produljenje QT-intervalu. Potreban je oprez kod istodobne primjene flukonazola i amiodarona, osobito s visokom dozom flukonazola (800 mg).

Istodobna primjena sljedećih lijekova zahtijeva oprez i moguću prilagodbu doze:

#### Učinak drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin: Istodobna primjena flukonazola i rifampicina smanjila je AUC flukonazola za 25% i skratila vrijeme njegova poluraspada za 20%. U bolesnika koji istodobno primaju rifampicin, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Ispitivanja interakcija pokazala su da ne dolazi do klinički značajnog poremećaja apsorpcije flukonazola nakon peroralne primjene istodobno s hranom, cimetidinom i antacidima kao niti nakon ozračivanja cijelog tijela zbog transplantacije koštane srži.

Hidroklorotiazid: U ispitivanju farmakokinetičke interakcije, istodobna primjena višestrukih doza hidroklorotiazida u zdravih dobrovoljaca koji primaju flukonazol, povisila je koncentraciju flukonazola u plazmi za 40%. Učinak ovakvog značaja ne zahtijeva promjenu u režimu doziranja flukonazola kod osoba koje istodobno primaju diuretike.

#### Učinak flukonazola na druge lijekove

Flukonazol je umjereni inhibitor izoenzima CYP2C9 citokroma P450 i CYP3A4. Flukonazol je također snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. Uz opažene/dokumentirane interakcije opisane u daljnjem tekstu, postoji rizik od povišenja plazmatskih koncentracija drugih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 kad se primjenjuju istodobno s flukonazolom. Stoga je kod primjene tih kombinacija potreban oprez, a bolesnike je potrebno pomno nadzirati. Uslijed dugog poluvijeka

flukonazola, inhibitorni učinak flukonazola na enzime traje još 4-5 dana nakon prekida liječenja ovim lijekom (vidjeti dio 4.3).

Alfentanil: Tijekom istodobne primjene flukonazola (400 mg) i alfentanila primijenjenog intravenski (20 µg/kg) u zdravih dobrovoljaca, AUC alfentanila je udvostručen, vjerojatno kao posljedica inhibicije CYP3A4. Može biti potrebna prilagodba doze alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol pojačava učinak amitriptilina i nortriptilina. 5-nortriptilin i/ili S-amitriptilin mogu biti izmjereni na početku istodobne terapije i nakon jednog tjedna. Ako je potrebno, treba prilagoditi dozu amitriptilina/nortriptilina.

Amfotericin B: Istodobna primjena flukonazola i amfotericina B u inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa pokazala je sljedeće rezultate: malen dodatni antifungalni učinak u sustavnim infekcijama uzrokovanim *C. albicans*, izostanak interakcije u intrakranijalnoj infekciji uzročnika *Cryptococcus neoformans* te antagonizam dvaju lijekova u sustavnim infekcijama izazvanima uzročnikom *A. fumigatus*. Klinički značaj nalaza dobivenih u ovom ispitivanju nije poznat.

Antikoagulansi: Nakon stavljanja lijeka na tržište su, kao i kod drugih azolnih antimikotika, zabilježeni slučajevi krvarenja (modrice, epistaksa, krvarenje u probavnom sustavu, hematurija i melena) povezani s povećanjem protrombinskog vremena u bolesnika koji su flukonazol primali istodobno s varfarinom. Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom i varfarinom protrombinsko vrijeme produljeno je i do dva puta, vjerojatno uslijed inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Potrebno je pomno nadzirati protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa ili derivate indandiona u kombinaciji s flukonazolom. Može biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkodjelujući), npr. midazolam, triazolam: Nakon peroralne primjene midazolama, flukonazol je značajno povećao koncentracije midazolama i pojačao psihomotorne učinke. Istodobno peroralno uzimanje 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama povećalo je AUC midazolama 3,7 puta te produljilo vrijeme njegova poluraspada za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno primijenjen zajedno s peroralnim triazolamom u dozi 0,25 mg povećao je AUC triazolama 4,4 puta te 2,3 puta produljio vrijeme njegova poluraspada. Opaženi su pojačani i produljeni učinci triazolama pri istodobnom liječenju flukonazolom. Ako je u bolesnika liječenih flukonazolom neophodna istodobna terapija benzodiazepinom, treba razmotriti smanjivanje doze benzodiazepina, a bolesnike treba pomno nadzirati.

Karbamazepin: Flukonazol koči metabolizam karbamazepina te je opažen 30%-tni porast koncentracije karbamazepina u serumu. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Ovisno o izmjerenoj koncentraciji, odnosno učinku, može biti potrebna prilagodba doze karbamazepina.

Blokatori kalcijevih kanala: Neki antagonisti kalcijevih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metaboliziraju se putem CYP3A4. Flukonazol može povećati sistemsku izloženost antagonistima kalcijevih kanala. Preporučuje se češći nadzor zbog mogućih nuspojava.

Celekoksib: Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg),  $C_{max}$  celekoksiba povećao se za 68%, a AUC za 134%. Može biti potrebno prepoloviti dozu celekoksiba kad se primjenjuje u kombinaciji s flukonazolom.

Ciklofosamid: Kombinirano liječenje ciklofosamidom i flukonazolom dovodi do porasta bilirubina i kreatinina u serumu. Ova se kombinacija može koristiti, ali treba obratiti veću pozornost na rizik od povišenog serumskog bilirubina i kreatinina.

Fentanil: Zabilježen je jedan slučaj smrtonosnog trovanja fentanilom kao posljedica moguće interakcije fentanila i flukonazola. Štoviše, u zdravih se dobrovoljaca pokazalo da je flukonazol značajno odgodio eliminaciju fentanila. Povišena koncentracija fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočio moguć rizik od respiratorne depresije. Može biti potrebna prilagodba doze fentanila.

Inhibitori HMG KoA reduktaze: Povećava se rizik od miopatije i rabdomiolize kad se flukonazol primjenjuje zajedno s inhibitorima HMG-KoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4, poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9, poput fluvastatina. Ako je potrebno istodobno liječenje, bolesnika treba promatrati kako bi se uočili mogući simptomi miopatije i rabdomiolize te treba kontrolirati vrijednosti kreatin kinaze. Liječenje inhibitorima HMG-KoA reduktaze mora se prekinuti ako se uoči izrazit porast razine kreatin kinaze ili se dijagnosticira ili posumnja na miopatiju, odnosno rabdomiolizu.

Olaparib: umjereni inhibitori CYP3A4 poput flukonazola povećavaju koncentracije olapariba u plazmi; istodobna primjena se ne preporučuje. Ako se kombinacija tih dvaju lijekova ne može izbjeći, treba ograničiti dozu olapariba na 200 mg dvaput dnevno.

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

Ciklosporin: Flukonazol značajno povećava koncentraciju i AUC ciklosporina. Tijekom istodobnog liječenja flukonazolom u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan) AUC ciklosporina povećao se za 1,8 puta. Ova se kombinacija može koristiti tako da se doza ciklosporina smanji ovisno o njegovoj koncentraciji.

Everolimus: Iako ova interakcija nije ispitivana *in vivo* niti *in vitro*, flukonazol inhibicijom CYP3A4 može povisiti koncentraciju everolimusa u serumu.

Sirolimus: Flukonazol povećava koncentraciju sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova se kombinacija može koristiti tako da se doza sirolimusa prilagodi ovisno o učinku, odnosno izmjerenoj koncentraciji.

Takrolimus: Flukonazol može do 5 puta povećati koncentraciju peroralno primijenjenog takrolimusa u serumu uslijed inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crijevima. Nisu opažene značajne farmakokinetičke promjene kad je takrolimus primijenjen intravenski. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Dozu peroralno primijenjenog takrolimusa treba smanjiti ovisno o koncentraciji takrolimusa.

Losartan: Flukonazol inhibira pretvaranje losartana u njegov aktivni metabolit (E-31 74), koji je odgovoran za najveći dio antagonističkog djelovanja prema angiotenzin II-receptorima do kojeg dolazi tijekom liječenja losartanom. Bolesnicima treba kontinuirano kontrolirati krvni tlak.

Metadon: Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Može biti potrebna prilagodba doze metadona.

Nesteroidni protuupalni lijekovi:  $C_{max}$  flurbiprofena povećan je za 23%, a AUC za 81%, kad je ovaj lijek primijenjen zajedno s flukonazolom, u odnosu na primjenu samog flurbiprofena. Slično tome,  $C_{max}$  farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećan je za 15%, a AUC za 82% kad je zajedno s racemičnim ibuprofenom (400 mg) primijenjen flukonazol, u usporedbi s primjenom samog racemičnog ibuprofena.

Iako to nije posebno ispitivano, flukonazol može povećati sistemsku izloženost drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezanih s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Može biti potrebna prilagodba doze nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Fenitoin: Flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Ponovljena istodobna primjena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski, izazvala je povećanje  $AUC_{24}$  fenitoina za 75% i  $C_{min}$  za 128%. Kod istodobne primjene treba pratiti razinu koncentracije fenitoina u serumu kako bi se izbjegla toksičnost fenitoina.

**Prednizon:** Prikazan je slučaj bolesnika s transplantiranom jetrom koji je liječen prednizonom i koji je razvio akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde nakon što je prekinuta tromjesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid primjene flukonazola uzrokovao pojačanu aktivnost CYP3A4, što je dovelo do jačeg metabolizma prednizona. Bolesnike koji se dugotrajno liječe flukonazolom i prednizonom treba pažljivo nadzirati zbog moguće insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde nakon prestanka primjene flukonazola.

**Rifabutin:** Flukonazol povisuje koncentraciju rifabutina u serumu, što povećava AUC rifabutina do 80%. U bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i rifabutin zabilježeni su slučajevi uveitisa. Pri kombiniranom liječenju treba uzeti u obzir simptome toksičnosti rifabutina.

**Sakvinavir:** Flukonazol povećava AUC sakvinavira za približno 50%, a  $C_{max}$  za približno 55%, uslijed inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri putem CYP3A4 te inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirovom nije ispitivana i može biti izraženija. Može biti potrebna prilagodba doze sakvinavira.

**Derivati sulfonilureje:** Pokazalo se da flukonazol u zdravih dobrovoljaca produljuje vrijeme poluraspada u serumu istodobno primijenjenih oralnih derivata sulfonilureje (npr. klorpropamida, glibenklamida, glipizida, tolbutamida). Tijekom istodobne primjene preporučuju se česte kontrole glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfonilureje.

**Teofilin:** U placebo kontroliranom ispitivanju interakcije, primjena 200 mg flukonazola tijekom 14 dana uzrokovala je 18%-tno smanjenje prosječne brzine klirensa teofilina iz plazme. Bolesnike koji primaju visoke doze teofilina ili koji inače imaju povećan rizik za razvoj toksičnosti teofilina treba promatrati tijekom liječenja flukonazolom kako bi se uočili znakovi moguće teofilinske toksičnosti. Ako se pojave znakovi toksičnosti, terapiju treba prilagoditi.

**Vinka alkaloidi:** Iako to nije ispitano, flukonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristina i vinblastina), što može dovesti do neurotoksičnosti. Moguće je da je to posljedica inhibitornog učinka na CYP3A4.

**Vitamin A:** Na temelju prikaza slučaja jednog bolesnika koji je primao kombiniranu terapiju sve-trans-retinskom kiselinom (kiselinski oblik vitamina A) i flukonazolom, razvili su se neželjeni učinci vezani za središnji živčani sustav u obliku pseudotumora mozga (*pseudotumor cerebri*), koji su nestali nakon prekida liječenja flukonazolom. Ova se kombinacija može koristiti, ali treba imati na umu pojavnost neželjenih nuspojava vezanih za središnji živčani sustav.

**Vorikonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4):** Istodobna peroralna primjena vorikonazola (400 mg svakih 12 sati jedan dan, a zatim 200 mg svakih 12 sati 2,5 dana) i flukonazola (400 mg prvog dana, a zatim 200 mg svaka 24 sata tijekom četiri dana) osmorici zdravih muških ispitanika dovela je do povećanja  $C_{max}$  vorikonazola za prosječno 57% (90% CI: 20%, 107%) te povećanja  $AUC_{\tau}$  vorikonazola za prosječno 79% (90% CI: 40%, 128%). Nije ustanovljeno koja bi umanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola eliminirala taj učinak. Preporučuje se promatranje kako bi se uočile moguće nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje odmah nakon flukonazola.

**Zidovudin:** Flukonazol povećava  $C_{max}$  zidovudina za 84%, a AUC za 74%, zbog približno 45%-tnog smanjenja klirensa oralnog zidovudina. Nakon kombinirane primjene s flukonazolom produljeno je i vrijeme poluraspada zidovudina za približno 128%. Bolesnike koji primaju ovu kombinaciju treba nadzirati zbog mogućeg razvoja nuspojava povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti sniženje doze zidovudina.

**Azitromicin:** U otvorenom, randomiziranom, trostruko ukrižanom ispitivanju s 18 zdravih ispitanika ocjenjivao se učinak jednokratne peroralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jednokratne peroralne doze flukonazola od 800 mg kao i učinak flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

**Oralni kontraceptivi:** Provedena su dva farmakokinetička ispitivanja s kombiniranim oralnim kontraceptivom i višekratnom primjenom različitih doza flukonazola. Nije bilo značajnih učinaka na razinu hormona u ispitivanju s 50 mg flukonazola, dok je pri dozi od 200 mg dnevno AUC etinilestradiola povećan za 40%, a levonorgestrela za 24%. Stoga nije vjerojatno da višekratna primjena flukonazola u tim dozama utječe na učinkovitost kombiniranog oralnog kontraceptiva.

**Ivakaftor:** Istodobna primjena s ivakaftorom, pojačivačem transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Preporučuje se smanjiti dozu ivakaftora na 150 mg jednom dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A poput flukonazola i eritromicina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Opservacijsko ispitivanje ukazalo je na povećani rizik od spontanog pobačaja kod žena liječenih flukonazolom tijekom prvog tromjesečja.

Postoje izvješća o višestrukim prirođenim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju ušiju, divovsku prednju fontanelu, iskrivljenje femura i sinostozu ramene i palčane kosti) u novorođenčadi čije su majke liječene visokim dozama flukonazola (400-800 mg dnevno) tijekom najmanje tri ili više mjeseci zbog kokcidioidomikoze. Nije jasna povezanost između primjene flukonazola i tih anomalija.

Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Flukonazol se u standardnim dozama i za kratkotrajno liječenje ne smije koristiti u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Flukonazol se u visokim dozama i/ili za dugotrajno liječenje ne smije koristiti u trudnoći, osim u infekcijama koje mogu biti opasne po život.

##### Dojenje

Flukonazol se izlučuje u majčino mlijeko i postiže slične koncentracije kao u plazmi (vidjeti dio 5.2). Dojenje se može nastaviti ako je primijenjena jednokratna doza od 150 mg flukonazola. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primjene ili nakon primjene visoke doze flukonazola. Koristi dojenja za razvoj i zdravlje trebaju se uzeti u obzir zajedno s kliničkom potrebom majke za lijekom Diflucan i svim mogućim štetnim učincima na dojenče zbog lijeka Diflucan ili zbog postojeće bolesti majke.

##### Plodnost

Flukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinaka Diflucana na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na moguću omaglicu ili konvulzije (vidjeti dio 4.8) dok uzimaju Diflucan te im savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima ako nastupi neki od tih simptoma.

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave ( $> 1/10$ ) su glavobolja, bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi i osip.

Navedene nuspojave opažene su i zabilježene tijekom liječenja Diflucanom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i



< 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10000); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		anemija	agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			anafilaksa	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		smanjen apetit	hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		somnolencija, nesаница		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	konvulzije, parestezija, omaglica, promjena okusa	tremor	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		vertoglavica		
<b>Srčani poremećaji</b>			torsade de pointes (vidjeti dio 4.4), produljenje QT-intervalu (vidjeti dio 4.4)	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol u trbuhu, povraćanje, proljev, mučnina	opstipacija, dispepsija, nadutost, suha usta		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (vidjeti dio 4.4)	kolestaza (vidjeti dio 4.4), žutica (vidjeti dio 4.4), povišene vrijednosti bilirubina (vidjeti dio 4.4)	zatajivanje jetre (vidjeti dio 4.4), hepatocelularna nekroza (vidjeti dio 4.4), hepatitis (vidjeti dio 4.4), oštećenje jetrenih stanica (vidjeti dio 4.4)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	osip (vidjeti dio 4.4)	kožna reakcija na lijek* (vidjeti dio 4.4), urtikarija (vidjeti dio 4.4), svrbež, pojačano znojenje	toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4), Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (vidjeti dio 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		mijalgija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor, slabost, astenija, vrućica		

\*uključujući fiksnu erupciju na lijek.

#### Pedijatrijska populacija

Uzorak i incidencija nuspojava i poremećaja u laboratorijskim nalazima zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, osim za indikaciju genitalne kandidijaze, usporedivi su s onima zabilježenima u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

### 4.9. Predoziranje

Postoje izvješća o predoziranju Diflucanom. Zabilježene su halucinacije istodobno s paranoidnim ponašanjem.

U slučaju predoziranja može biti primjereno simptomatsko liječenje (uz suportivne mjere i ispiranje želuca ako je potrebno).

Budući da se flukonazol uglavnom izlučuje mokraćom, forsirana volumna diureza vjerojatno će povećati brzinu izlučivanja. Trosatna hemodijaliza snižava razine u plazmi za otprilike 50%.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sustavnu primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC01

#### Način djelovanja

Flukonazol pripada skupini triazolskih antimikotika. Primarni mu je način djelovanja kočenjem gljivičnim citokromom P450 posredovane demetilacije 14-alfa lanosterola, što je neophodan korak za biosintezu gljivičnog ergosterola. Akumulacija 14-alfa-metil sterola u korelaciji je s naknadnim gubitkom ergosterola u staničnoj membrani gljive te bi mogla biti odgovorna za antifungalno djelovanje flukonazola. Flukonazol se pokazao selektivnijim za gljivične enzime citokroma P450 nego za razne sustave enzima citokroma P450 u sisavaca.

Pokazalo se da primjena 50 mg flukonazola na dan tijekom najdulje 28 dana ne utječe na koncentracije testosterona u plazmi u muškaraca niti na koncentracije steroida u žena reproduktivne dobi. Doza od 200-400 mg flukonazola na dan nije imala klinički značajan učinak na razine endogenih steroida kao ni na reakciju stimuliranu ACTH-om u zdravih muških dobrovoljaca. Ispitivanja interakcije s antipirinom ukazuju da jednokratne ili višekratne doze flukonazola od 50 mg ne utječu na njegov metabolizam.

#### Osjetljivost *in vitro*

*In vitro*, flukonazol pokazuje antifungalno djelovanje protiv većine u kliničkoj praksi čestih vrsta roda *Candida* (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje širok raspon osjetljivosti, dok je *C. krusei* rezistentna na flukonazol.

Flukonazol također pokazuje aktivnost *in vitro* protiv *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii* kao i protiv endemskih plijesni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Odnos PK/PD

U istraživanjima na životinjama zabilježena je korelacija između vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) i djelotvornosti protiv eksperimentalnih mikoza uzrokovanih vrstama roda *Candida*. U kliničkim je ispitivanjima odnos između AUC-a i doze flukonazola gotovo 1:1. Postoji i izravan, iako nesavršen odnos između AUC-a ili doze i uspješnog kliničkog odgovora na liječenje oralne kandidoze te u manjoj mjeri kandidemije. Slično tome, manje je vjerojatno izlječenje infekcija uzrokovanih sojevima s višim MIK-om za flukonazol.

#### Mehanizmi rezistencije

Vrste roda *Candida* razvile su niz mehanizama rezistencije na azolne antimikotike. Poznato je da gljivični sojevi koji su razvili jedan ili više takvih mehanizama rezistencije zahtijevaju visoke minimalne inhibitorne koncentracije flukonazola, što negativno utječe na djelotvornost *in vivo* i u kliničkoj praksi.

Zabilježene su superinfekcije drugim vrstama roda *Candida* osim *C. albicans*, koje su često inherentno neosjetljive na flukonazol (e.g. *Candida krusei*). Takvi slučajevi mogu zahtijevati liječenje drugim antimikotikom.

#### Grafične vrijednosti (prema EUCAST-u)

Na temelju analize farmakokinetičkih/farmakodinamičkih (PK/PD) podataka, osjetljivosti *in vitro* te kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove - Pododbor za testiranje osjetljivosti na antimikotike) ustanovio je sljedeće grafične vrijednosti za flukonazol za vrste roda *Candida* (EUCAST Flukonazol rational document (2007) - verzija 2). One su podijeljene na grafične vrijednosti nevezane za vrstu, koje su određene uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji minimalnih inhibitornih koncentracija specifičnih vrsta, i grafične vrijednosti specifične za vrstu za one vrste koje su najčešći uzročnici infekcija u ljudi. Te su grafične vrijednosti navedene u sljedećoj tablici:

Antifungalni lijek	Grafične vrijednosti specifične za vrstu (S≤/R>)					Grafične vrijednosti nevezane za vrstu <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = osjetljiv, R = rezistentan

A = Grafične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji minimalnih inhibitornih koncentracija specifičnih vrsta. One se koriste za vrste koje nemaju specifične grafične vrijednosti.

-- = Ne preporučuje se ispitivanje osjetljivosti jer ova vrsta nije dobar cilj za liječenje ovim lijekom.

IE = Nema dovoljno dokaza da je ova vrsta dobar cilj za liječenje ovim lijekom

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva flukonazola slična su nakon primjene intravenskim i peroralnim putem.

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene flukonazol se dobro apsorbira i postiže plazmatske razine (i sistemsku bioraspoloživost) koje su više od 90% razina koje se postižu nakon intravenske primjene. Na apsorpciju nakon peroralne primjene ne utječe istodoban unos hrane. Vršne koncentracije u plazmi natašte postižu se 0,5 do 1,5 sat nakon doziranja. Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi. Višekratnim doziranjem

jedanput na dan 90% razine stanja dinamičke ravnoteže postiže se za 4-5 dana. Primjena udarne doze (1. dana) koja je dvostruka uobičajena dnevna doza omogućava postizanje 90% razina u stanju dinamičke ravnoteže za dva dana.

### Distribucija

Prividan volumen distribucije približno je jednak ukupnom volumenu tekućine u organizmu. Vežanje na bjelančevine u plazmi je malo (11-12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane tjelesne tekućine. Razine flukonazola u slini i sputumu slične su onima u plazmi. U bolesnika s gljivičnim meningitisom, razine flukonazola u cerebrospinalnoj tekućini iznose približno 80% odgovarajućih razina u plazmi.

Visoke koncentracije flukonazola u koži, više od onih u serumu, postižu se u rožnatom sloju (*stratum corneum*), epidermisu-dermisu i ekrinom znoju. Flukonazol se nakuplja u rožnatom sloju. Pri dozi od 50 mg jednom dnevno koncentracija flukonazola nakon 12 dana bila je 73 µg/g, a 7 dana nakon prestanka liječenja još uvijek je iznosila 5,8 µg/g. Pri dozi od 150 mg jednom tjedno koncentracija flukonazola u rožnatom sloju 7. dana iznosila je 23,4 µg/g, a 7 dana nakon druge doze još uvijek je bila 7,1 µg/g.

Koncentracije flukonazola u noktima nakon 4 mjeseca primjene doze od 150 mg jednom tjedno iznosile su 4,05 µg/g u zdravim i 1,8 µg/g u oboljelim noktima, a flukonazol je još uvijek bio mjerljiv u uzorcima noktiju 6 mjeseci po završetku liječenja.

### Biotransformacija

Flukonazol se metabolizira samo u manjem opsegu. Samo 11% radioaktivne doze izluči se u mokraći u promijenjenom obliku. Flukonazol je umjeren inhibitor izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Flukonazol je također snažan inhibitor izoenzima CYP2C19.

### Eliminacija

Vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme iznosi približno 30 sati. Glavni put izlučivanja je bubrezima; oko 80% primijenjene doze pojavi se u mokraći kao nepromijenjeni lijek. Klirens flukonazola proporcionalan je klirensu kreatinina. Nema dokaza o prisutnosti cirkulirajućih metabolita.

Dugo vrijeme polueliminacije iz plazme omogućuje liječenje vaginalne kandidijaze jednokratnom dozom te doziranje jedanput dnevno, odnosno jedanput tjedno u drugim indikacijama.

### Farmakokinetika kod oštećenja bubrega

U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 20 ml/min) vrijeme poluraspada produženo je s 30 na 98 sati. Shodno tome, potrebno je smanjiti dozu. Flukonazol se odstranjuje hemodijalizom i u manjoj mjeri peritonejskom dijalizom. Nakon trosatne hemodijalize iz krvi se eliminira oko 50% flukonazola.

### Farmakokinetika tijekom dojenja

U ispitivanju farmakokinetike kod deset dojilja koje su privremeno ili trajno prestale dojit svoju dojenčad, procjenjivala se koncentracija flukonazola u plazmi i majčinom mlijeku tijekom 48 sati nakon jedne doze lijeka Diflucan od 150 mg. Flukonazol je otkriven u majčinom mlijeku u prosječnoj koncentraciji od otprilike 98% u odnosu na koncentraciju u majčinoj plazmi. Srednja vrijednost vršne koncentracije u majčinom mlijeku 5,2 sata nakon uzimanja doze bila je 2,61 mg/l. Dnevna doza flukonazola iz majčinog mlijeka, procijenjena na temelju srednjih vrijednosti vršnih koncentracija u mlijeku, iznosi za dojenče 0,39 mg/kg/dan (uz pretpostavku da je prosječna konzumacija mlijeka 150 ml/kg/dan), što je otprilike 40% preporučene doze za novorođenčad (dob < 2 tjedna) ili 13% preporučene doze za dojenčad za kandidijazu sluznice.

### Farmakokinetika u djece

Ocijenjeni su farmakokinetički podaci 113 pedijatrijskih bolesnika iz 5 ispitivanja; 2 ispitivanja jednokratne doze, 2 ispitivanja višekratnih doza i jednog ispitivanja u prerano rođene novorođenčadi. Podaci iz jednog ispitivanja nisu se mogli interpretirati zbog promjene formulacije tijekom ispitivanja. Bili su dostupni dodatni podaci iz ispitivanja u milosrdnoj primjeni.

Nakon primjene 2-8 mg/kg flukonazola djeci u dobi od 9 mjeseci do 15 godina, ustanovljeno je da po jedinici doze od 1 mg/kg AUC iznosi oko 38 µg/h/ml. Prosječno vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme kretalo se od 15 do 18 sati, a volumen distribucije iznosio je približno 880 ml/kg nakon višekratnih doza. Nakon jednokratne doze zabilježeno je dulje vrijeme polueliminacije flukonazola iz plazme, oko 24 sata. To je usporedivo s vremenom polueliminacije flukonazola iz plazme nakon jednokratne primjene intravenske doze od 3 mg/kg djeci u dobi od 11 dana do 11 mjeseci. Volumen distribucije u toj dobnoj skupini bio je oko 950 ml/kg.

Iskustvo s primjenom flukonazola novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja u prerano rođene novorođenčadi. Prosječna dob kod prve primjene bila je 24 sata (raspon 9-36 sati), a prosječna porođajna težina 0,9 kg (raspon 0,75-1,10 kg) u 12 prerano rođene djece prosječne gestacijske dobi od oko 28 tjedana. Sedam je bolesnika dovršilo protokol; primijenjeno je najviše 5 intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg svaka 72 sata. Prosječno vrijeme poluraspada bilo je 74 sata (raspon 44-185) prvog dana, a s vremenom se smanjivalo na prosječno 53 sata (raspon 30-131) sedmog dana te 47 sati (raspon 27-68) 13. dana. AUC je iznosio 271 µg/h/ml (raspon 173-385) prvog dana, nakon čega se povećao na prosječno 490 µg/h/ml (raspon 292-734) sedmog dana te smanjio na 360 µg/h/ml (raspon 167-566) 13. dana. Volumen distribucije bio je 1183 ml/kg (raspon 1070-1470) prvog dana, a s vremenom se povećao na prosječno 1184 ml/kg (raspon 510-2130) sedmog dana i 1328 ml/kg (raspon 1040-1680) 13. dana.

#### Farmakokinetika u starijih bolesnika

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u 22 ispitanika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primili jednokratnu oralnu dozu flukonazola od 50 mg. Deset od tih bolesnika istodobno je primalo diuretike.  $C_{max}$  je bio 1,54 µg/ml i postignut je 1,3 sata nakon doziranja. Prosječni AUC bio je  $76,4 \pm 20,3$  µg/h/ml, a prosječno terminalno vrijeme poluraspada iznosilo je 46,2 sata. Vrijednosti ovih farmakokinetičkih parametara više su od analognih vrijednosti zabilježenih u normalnih mladih muških dobrovoljaca. Istodobna primjena diuretika nije značajno promijenila AUC niti  $C_{max}$ . Nadalje, klirens kreatinina (74 ml/min), postotak lijeka pronađen u mokraći u nepromijenjenom obliku (0-24 h, 22%) kao i procijenjeni bubrežni klirens flukonazola (0,124 ml/min/kg) u starijih su osoba općenito bili niži nego u mlađih dobrovoljaca. Stoga se čini da je promjena raspoloživosti flukonazola u starijih povezana s osobitostima smanjene bubrežne funkcije u toj dobnoj skupini.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim su istraživanjima učinci zabilježeni tek pri izloženosti lijeku dovoljno većoj od izloženosti u ljudi, što ukazuje da nemaju velik značaj za kliničku primjenu.

#### Kancerogenost

Flukonazol nije pokazao kancerogeni potencijal u miševa i štakora koji su tijekom 24 mjeseca primali peroralne doze od 2,5 mg/kg/dan, 5 mg/kg/dan ili 10 mg/kg/dan (približno 27 puta više od preporučene doze za ljude). U mužjaka štakora koji su primali doze od 5 i 10 mg/kg/dan zabilježena je povećana incidencija hepatocelularnih adenoma.

#### Mutagenaza

Flukonazol je, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje, bio negativan u ispitivanjima mutagenosti na 4 soja bakterije *Salmonella typhimurium* i sustavu mišjeg limfoma L5178Y. Citogenetska ispitivanja *in vivo* (na stanicama koštane srži miševa nakon peroralne primjene flukonazola) i *in vitro* (na ljudskim limfocitima izloženima flukonazolu u dozi od 1000 µg/ml) nisu pokazala znakove kromosomskih mutacija.

#### Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora koji su dobivali peroralne doze od 5, 10 ili 20 mg/kg dnevno ili parenteralne doze od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Nisu zabilježeni učinci na plod pri dozama od 5 ili 10 mg/kg; pri dozama od 25 i 50 mg/kg i višima opažen je povećan broj anatomskih varijanti ploda (prekobrojna rebra, dilatacija bubrežnog pelvisa) i zastoja osifikacije. Pri dozama od 80 mg/kg do 320 mg/kg povećana je smrtnost zametaka štakora, a

anomalije ploda obuhvaćale su iskrivljena rebra, rascjep nepca te abnormalnosti kraniofacijalne osifikacije.

Kod primjene peroralne doze od 20 mg/kg bio je neznatno odgođen početak okota, dok su kod intravenske primjene doza od 20 mg/kg i 40 mg/kg u nekoliko ženki opaženi distocija i produljeno trajanje okota. Smetnje pri okotu odrazile su se u blagom porastu broja mrtvorodne mladunčadi i slabijem neonatalnom preživljenju pri navedenom rasponu doza. Ti su učinci na okot sukladni svojstvu flukonazola da u visokim dozama snižava razinu estrogena, što je specifično za ovu vrstu. Takva hormonska promjena nije zabilježena u žena liječenih flukonazolom (vidjeti dio 5.1).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
natrijev laurilsulfat

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
boja Patent blue V (E131)

#### Tinta:

Šelak; željezov oksid crni; N-butilni alkohol; etanol, bezvodni; pročišćena voda; propilenglikol; etanol, industrijski metilirani; izopropilni alkohol; otopina amonijaka, koncentrirana; kalijev hidroksid.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

1 tvrda kapsula u PVC//Al blisteru, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PFIZER Croatia d.o.o.  
Slavonska avenija 6  
10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-744744897

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:15.07.1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14.05.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2018.