UPUTSTVO ZA PACIJENTA

FLUCONAL
2 mg/ml, rastvor za infuziju
flukonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, prije nego što počnete da koristite ovaj lijek.
Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
Ako imate dodatnih pitanja obratite se svom ljekaru ili farmaceutu.
Ovaj lijek propisan je Vama i ne smijete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi. Ako neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primijetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavijestite svog ljekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitaćete:
1. Šta je lijek FLUCONAL i čemu je namijenjen
2. Šta treba da znate prije nego što počnete koristiti lijek FLUCONAL
3. Kako se upotrebljava lijek FLUCONAL
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lijek FLUCONAL
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LIJEK FLUCONAL I ČEMU JE NAMIJENJEN

Lijek Fluconal spada u grupu antimikotika (antigljivičnih lijekova) za sistemsku primjenu. Aktivna supstanca je flukonazol.

Fluconal je indikovan kod odraslih za liječenje:
- kriptokoknog meningitisa - gljivična infekcija mozga;
- kokcidioidomikoze – oboljenja pluća i bronhija;
- invazivne kandidijaze (infekcije izazvane gljivicom *Candida*);
- kandidijaze sluzokože uključujući orofaringealnu (infekcija koja zahvata unutrašnjost usta i grla), ezofagealnu (zahvata jednjak) kandidijazu, kandiduriju i hroničnu kandidijazu koja se javlja na prelazu kože u sluzokožu na tjelesnim otvorima;
- hronične oralne atrofične kandidijaze (kod upotrebe zubne proteze) ako oralna higijena i lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Fluconal je indikovan kod odraslih za sprečavanje (profilaksu):
- ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od ponavljanja;
- ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik za relaps (ponovna pojava bolesti);
- infekcije kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemioterapiji ili pacijenata koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija).

Fluconal je indikovan kod novorođenčadi rođenih u terminu, dojenčadi, djece i adolescenata uzrasta od rođenja do 17 godina:
Fluconal se koristi za liječenje kandidijaze sluzokože usta i grla, invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i sprečavanje ponovne pojave infekcija kandidom ako je imuni sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba.
Fluconal može da se koristi kao terapija održavanja u sprečavanju ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod djece sa visokim rizikom od rekurencije (ponovne pojave infekcije).
Terapija se može započeti prije nego što rezultati kulture i drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati, ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.
Treba uzeti u obzir zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi antigljivičnih lijekova.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRIJE NEGO ŠTO POČNETE KORISTITI LIJEK FLUCONAL

Lijek Fluconal ne smijete primati ako:

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

- ste alergični (preosjetljivi) na flukonazol ili pomoćne supstance lijeka (*vidjeti odjeljak 6*), kao i na druge lijekove za liječenje gljivičnih infekcija; simptomi mogu uključivati svrab, crvenilo kože ili otežano disanje;
- koristite astemizol, terfenadin (antihistaminici, za liječenje alergija);
- koristite cisaprid (za liječenje nelagodnosti u stomaku);
- koristite pimozid (za liječenje mentalnih bolesti);
- koristite hinidin (za liječenje srčane aritmije);
- koristite eritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija).

Upozorenja i mjere opreza

Recite svome ljekaru ili medicinskoj sestri ako:

- imate oboljenja jetre ili bubrega;
- imate neko oboljenje srca, uključujući i poremećaj srčanog ritma;
- imate izmjenjene nivoe kalijuma, kalcijuma ili magnezijuma u krvi;
- Vam se javi teška kožna reakcija (svrab, crvenilo kože ili otežano disanje);
- Vam se jave znaci zatajenja nadbubrežnih žlijezda, kada nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljnu količinu steroidnih hormona, kao što je kortizol (hronični, ili dugotrajni umor, slabost mišića, gubitak apetita, gubitak tjelesne mase, bol u stomaku);
- se gljivična infekcija ne poboljša, možda će biti potrebna alternativna antigljivična terapija;
- ste ikada imali ozbiljne kožne reakcije ljuštenja kože, stvaranja plikova i/ili rane u ustima nakon korištenja lijeka Fluconal.

Prijavljene su reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje su povezane sa primjenom lijeka Fluconal. Prestanite da koristite lijek i potražite medicinsku pomoć čim primjetite neki od simptoma povezanih sa ovim ozbijnim kožnim rekacijama opisanih u odjeljku 4.

Fluconal ne treba primjenjivati u terapiji gljivične infekcije kože lobanje (*tinea capitis*) kod djece, jer je pokazano da flukonazol nije efikasniji od grizeofulvina.
Ne postoje dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoze na drugim mjestima (npr. plućna i kožna kriptokokoza), kao ni u terapiji drugih formi endemskih mikoza kao što su *paracoccidioidomycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* i *histoplasmosis,* zato se lijek Fluconal ne može preporučiti kod ovih indikacija.

Drugi lijekovi i Fluconal

Obavijestite Vašeg ljekara ako koristite, donedavno ste koristili ili ćete možda koristiti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite ljekara **odmah** ako koristite astemizol, terfenadin (antihistaminike za liječenje alergija), cisaprid (za probleme sa varenjem), pimozid (za liječenje mentalnih bolesti), hinidin (za liječenje aritmija), eritromicin (antibiotik za liječenje infekcija) ili amjodaron (za liječenje nepravilnog rada srca), s obzirom da se oni ne smiju koristiti zajedno sa lijekom Fluconal *(vidjeti odjeljak Lijek Fluconal ne smijete primati).*

Postoje lijekovi koji mogu stupiti u interakciju sa lijekom Fluconal. Obavijestite Vašeg ljekara ako koristite neke od sljedećih lijekova:

- rifampicin ili rifabutin (antibiotici za liječenje infekcija);
- abrocitinib (lijek za liječenje atopijskog dermatitisa odnosno atopijskog ekcema);
- alfentanil, fentanil (anestetici);
- amitriptilin, nortriptilin (za liječenje depresije);
- amfotericin B, vorikonazol (za liječenje gljivičnih infekcija);
- lijekove koji sprečavaju zgrušavanje krvi (varfarin i slični lijekovi);
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ili slični lijekovi) koji se koriste za liječenje nesanice ili anksioznosti;
- karbamazepin, fenitoin (za liječenje epilepsije);
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin i losartan (za liječenje hipertenzije-povišenog krvnog pritiska);
- olaparib (koristi se u liječenju karcinoma jajnika);
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus (za sprečavanje odbacivanja organa);
- ciklofosfamid, vinka alkaloide (vinkristin, vinblastin ili slični lijekovi), za liječenje *karcinoma* (raka);
- halofantrin (za liječenje malarije);
- statine (atorvastatin, simvastatin i fluvastatin ili slični lijekovi) za snižavanje povišenih vrijednosti masnoće u krvi;

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

- metadon (za terapiju bola);
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, NSAIL);
- oralne kontraceptive;
- prednizon (steroide);
- zidovudin, takođe poznat i kao i AZT; sakvinavir (za liječenje pacijenata inficiranih HIV-om);
- lijekove za šećernu bolest, kao što su hlorpropamid, glibenklamid, glipizid ili tolbutamid;
- teofilin (za terapiju astme);
- tofacitinib (za terapiju reumatoidnog artritisa)
- tolvaptan (koristi se u terapiji hiponatremije odnosno za korekciju niskih koncentarcija natrijuma u krvi ili za usporavanje propadanja funkcije bubrega);
- vitamin A (dodatak prehrani);
- ivakaftor (za liječenje cistične fibroze);
- amjodaron (za terapiju srčanih aritmija, odnosno nepravilnog srčanog ritma)
- hidrohlorotiazid (diuretik)
- ibrutinib (za terapiju karcinoma krvi).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Prije nego što počnete da koristite neki lijek, posavjetujte se sa svojim ljekarom ili farmaceutom.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se ljekaru prije primjene ovog lijeka.
Ne treba da primate lijek Fluconal ako ste trudni, mislite da ste trudni ili pokušavate da zatrudnite ili dojite, sem ako Vam Vaš ljekar to nije savjetovao.
Ako planirate da zatrudnite, preporučuje se da sačekate nedelju dana nakon primjene pojedinačne doze flukonazola, prije započinjanja trudnoće.
Za duže trajanje liječenja flukonazolom, razgovarajte sa Vašim ljekarom o potrebi primjene odgovarajuće metode kontracepcije tokom liječenja, koju treba nastaviti nedelju dana nakon primjene posljednje doze lijeka.

Primjena flukonazola u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće može povećati rizik od pobačaja. Primjena flukonazola tokom prvog tromjesečja može blago povećati rizik od rađanja bebe sa poremećajem srca, kostiju i/ili mišića.
Bilo je izveštaja o bebama rođenim sa urođenim defektima koji utiču na lobanju, uši i kosti butine i lakta kod žena koje su liječene tri mjeseca ili duže visokim dozama (400-800 mg dnevno) flukonazola za kokcidioidomikozu. Veza između flukonazola i ovih slučajeva nije jasna.

Dojenje se može nastaviti ako je primjenjena standardna pojedinačna doza od 150 mg mg flukonazola i manja.
Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primjene ili nakon primjene velike doze flukonazola.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, morate voditi računa da u toku terapije flukonazolom može doći do pojave vrtoglavice ili grčeva.

Lijek Fluconal sadrži natrijum

Ovaj proizvod sadrži 0,154 mmol natrijuma po ml rastvora. Savjetuje se poseban oprez prilikom primjene kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LIJEK FLUCONAL

Lijek Fluconal će Vam dati ljekar ili medicinska sestra, u vidu spore injekcije (infuzije) u venu. Lijek Fluconal je dostupan u obliku rastvora i nije potrebno dodatno razblaživanje. Detaljnije informacije namljenjene medicinskom osoblju navedene su na kraju ovog uputstva.

Uobičajene doze lijeka Fluconal za liječenje različitih infekcija date su u sljedećoj tabeli. Provjerite sa Vašim ljekarom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni zašto Vam je propisan lijek Fluconal.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Odrasli

Indikacija	Doza
Za liječenje kriptokoknog meningitisa	400 mg prvog dana a zatim 200 mg do 400 mg jednom dnevno tokom 6 do 8 nedjelja, ili duže ako je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800 mg.
Za sprečavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa	200 mg jednom dnevno sve dok Vam ljekar kaže da prekinete terapiju.
Za liječenje kokcidioidomikoze	200 mg do 400 mg jednom dnevno od 11 mjeseci do 24 mjeseca, ili duže ako je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800 mg.
Za liječenje unutrašnjih gljivičnih infekcija čiji je uzročnik *Candida*	800 mg prvog dana a zatim 400 mg jednom dnevno sve dok Vam ljekar kaže da prekinete terapiju.
Za liječenje infekcija sluzokože koje zahvataju unutrašnjost usta, grla i rane uzrokovane zubnom protezom	200 mg do 400 mg prvog dana a zatim 100 mg do 200 mg sve dok Vam ljekar kaže da prekinete terapiju.
Za liječenje gljivičnog oboljenja sluzokože - doza zavisi od lokalizacije infekcije	50 mg do 400 mg jednom dnevno tokom 7 do 30 dana sve dok Vam ljekar kaže da prekinete terapiju.
Za sprečavanje infekcija sluzokože koje zahvataju unutrašnjost usta, grla	100 mg do 200 mg jednom dnevno, ili 200 mg 3 puta nedjeljno, dok ste pod rizikom da dobijete infekciju.
Za sprečavanje infekcije koju izaziva *Candida* (ako je imunološki sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba)	200 mg do 400 mg jednom dnevno dok ste pod rizikom da dobijete infekciju.

Adolescenti uzrasta od 12 do 17 godina
Pridržavajte se doze koju Vam je propisao ljekar (doziranje za odrasle ili za djecu).

Djeca uzrasta do 11 godina
Maksimalna doza kod djece je 400 mg dnevno.
Doziranje se određuje u odnosu na tjelesnu masu dijeteta u kilogramima.

Indikacija	Dnevna doza
Gljivične infekcije sluzokože i grla čiji je uzročnik *Candida* - doza i trajanje zavise od težine infekcije i lokalizacije infekcije	3 mg/kg tjelesne mase (6 mg/kg tjelesne mase može biti dato prvog dana)
Kriptokokni meningitis ili unutrašnje gljivične infekcije čiji je uzročnik *Candida*	6 mg do 12 mg/kg tjelesne mase
Za sprečavanje infekcije *Candida*-om kod djece (ako njihov imunološki sistem ne funkcioniše kako treba)	3 mg do 12 mg/kg tjelesne mase

Upotreba kod novorođenčadi uzrasta od rođenja do 4 nedjelje
Upotreba kod novorođenčadi od 3 do 4 nedjelje:
Ista doza kao što je navedeno gore, ali primijenjena jednom na svaka dva dana. Maksimalna doza iznosi 12 mg/kg tjelesne mase na svakih 48 sati.

Upotreba kod novorođenčadi mlađih od 2 nedjelje:
Ista doza kao što je navedeno gore, ali primijenjena jednom u 3 dana. Maksimalna doza iznosi 12 mg/kg tjelesne mase na svakih 72 sata.

Upotreba kod pacijenata starije životne dobi
Primjenjuje se uobičajena doza za odrasle, osim ako pacijent ima poremećaj funkcije bubrega.

Upotreba kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega
Vaš ljekar će prilagoditi dozu u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega.

Ako ste primili više lijeka Fluconal nego što treba

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Ako ste zabrinuti da ste primili previše lijeka Fluconal, odmah se javite ljekaru ili medicinskoj sestri. Simptomi mogućeg predoziranja mogu biti halucinacije i paranoidno ponašanje (kada čujete, osjećate i umišljate stvari koje nisu stvarne).

Ako ste zaboravili da primite lijek Fluconal

S obzirom da ćete ovaj lijek dobijati pod pažljivim nadzorom ljekara, malo je vjerovatno da nećete primiti dozu lijeka na vrijeme. Ipak, obratite se ljekaru ili medicinskoj sestri ako mislite da niste dobili redovnu dozu lijeka.

Ako imate neka pitanja koja se odnose na upotrebu lijeka Fluconal, obratite se Vašem ljekaru ili medicinskoj sestri.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se javje kod svih pacijenata koji primaju ovaj lijek.

Kod malog broja pacijenata se javje **alergijske reakcije**, iako su ozbiljne alergijske reakcije rijetke. Ako se kod Vas javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se ljekaru ili farmaceutu, uključujući i neželjena dejstva koja nisu navedena u ovom uputstvu. Ako se kod Vas javi bilo koji od navedenih simptoma, **odmah se javite Vašem ljekaru:**

- iznenadno zviždanje u grudima, teškoće pri disanju ili stezanje u grudima;
- oticanje očnih kapaka, lica ili usana;
- svrab po cijelom tijelu, crvenilo kože ili pojava crvenih tačkica koje svrbe;
- kožni osip;
- teške kožne reakcije kao što je osip sa pojavom plikova (može se pojaviti u ustima i na jeziku).

Prestanite da koristite lijek Fluconal i potražite medicinsku pomoć čim primjetite neki od sljedećih simptoma:
• Osip rasprostranjen po tijelu, povišena tjelesna temperature i uvećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

Lijek Fluconal može uticati na jetru. Znaci koji ukazuju na probleme sa jetrom su:

- zamor;
- gubitak apetita;
- povraćanje;
- žuta prebojenost kože i beonjača (žutica).

Lijek Fluconal može imati uticaja na nadbubrežne žlijezde i nivoe steroidnih hormona. Znaci poremećaja nadbubrežnih žlijezda uključuju:

- umor;
- slabost mišića;
- gubitak apetita;
- gubitak tjelesne mase;
- bol u stomaku.

Ako se javi bilo šta od navedenog, prekinite terapiju lijekom Fluconal i **odmah obavijestite Vašeg ljekara.**

Druga neželjena dejstva:
Ako neko od navedenih neželjenih dejstava postane ozbiljno, ili ako primijetite bilo koje neželjeno dejstvo koje nije pomenuto u ovom uputstvu, obavjestite Vašeg ljekara ili farmaceuta.

Česta neželjena dejstva (mogu da se javje kod najviše 1 na 10 pacijenata koji koriste lijek):

- glavobolja;
- nelagodnost u želucu, proliv, muka, povraćanje;
- povećane vrijednosti parametara funkcije jetre u laboratorijskim analizama krvi (porast enzima jetre alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze);
- povećanje alkalne fosfataze u krvi;
- osip.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji koriste lijek):

- anemija (smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, zbog čega koža može izgledati blijedo i uzrokovati slabost ili nedostatak daha);
- oslabljen apetit;
- nesanica, pospanost;
- grčevi, vrtoglavica, bockanje, peckanje ili trnjenje, poremećaj okusa, vertigo (osjećaj vrtenja);
- zatvor, otežano varenje, nadutost trbuha, suvoća usta;
- bolovi u mišićima;
- otežano oticanje žuči (*holestaza*), porast bilirubina i žuta prebojenost kože i beonjača (žutica);
- koprivnjača, svrab, pojačano znojenje, reakcije na koži koje se javljaju na istom mjestu pri ponovljenoj primjeni lijeka;
- umor, opšti osjećaj pacijenta da se ne osjeća dobro, groznica.

Rijetka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1.000 pacijenata koji koriste lijek):

- agranulocitoza (smanjen broj granulocita (jedne vrste bijelih krvnih zrnaca koji pomažu u borbi protiv infekcije)), leukopenija, neutropenija (leukopenija je smanjen broj bijelih krvnih zrnaca (leukocita) u krvi, a takvo stanje dovodi do povećanog rizika od infekcije. Neutropenija je vrsta leukopenije, odnosi se na smanjenje broja neutrofila) i trombocitopenija (smanjen broj krvnih pločica (trombocita) koje pomažu u sprečavanju krvarenja);
- promjene u laboratorijskim analizama krvi (visok nivo holesterola i triglicerida);
- drhtanje;
- snižen nivo kalijuma u krvi;
- promjena na EKG-u, promjene u srčanom ritmu (*torsades de pointes*);
- insuficijencija (zastoj) jetre, zapaljenje jetre i drugi poremećaji jetre;
- alergijske reakcije (nekad teške), koje uključuju široko raprostranjeni osip sa plikovima i ljuštenjem kože, teške reakcije po koži (toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnsonov* sindrom, akutna generalizovana egzantemozna pustuloza, eksfolijativni dermatitis), otok lica ili angioedem (otok lica, usana ili vrata);
- gubitak kose.

Neželjena dejstva nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

- Reakcija preosjetljivosti sa osipom po koži, groznicom, otečenim žljezdama, porastom nivoa jednog tipa bijelih krvnih zrnaca (eozinofilija) i zapaljenjem unutrašnjih organa (jetre, pluća, srca, bubrega i debelog crijeva) (Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

U slučaju bilo kakvih neželjenih reakcija nakon primjene lijeka, potrebno je obavijestiti Vašeg ljekara ili farmaceuta. Ovo podrazumijeva sve moguće neželjene reakcije koje nisu navedene u ovom uputstvu o lijeku, kao i one koje jesu.

5. KAKO ČUVATI LIJEK FLUCONAL

Čuvati van domašaja i vidokruga djece!

Rok upotrebe:

3 godine. Odmah upotrijebite lijek nakon otvaranja proizvoda.
Nemojte koristiti lijek FLUCONAL poslije isteka roka naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe posljednjeg dana navedenog mjeseca.

Čuvanje:

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Ne bacajte lijekove u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da otklonite lijekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mjere pomažu očuvanju životne sredine.
Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lijek FLUCONAL

FLUCONAL, rastvor za infuziju:

Aktivna supstanca je:

1ml rastvora za infuziju sadrži:
flukonazol 2mg.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Ostali sastojci su:
- natrijum-hlorid;
- natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
- koncentrovana hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
- voda za injekcije.

Kako izgleda lijek FLUCONAL i sadržaj pakovanja
FLUCONAL rastvor za infuziju je bistar, bezbojan, sterilan i apirogen vodeni rastvor.
Bezbojna bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom (FM 140/1), aluminijumskom kapicom i bijelim providnim flip-off poklopcem.

Režim izdavanja lijeka
Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

Proizvođač
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-4015/22 od 09.12.2022.

Datum revizije teksta:
11.11.2024. godine

SLJEDEĆE INFORMACIJE NAMIJENJENE SU ISKLJUČIVO MEDICINSKIM RADNICIMA

Terapijske indikacije

Flukonazol je indikovan kod sljedećih gljivičnih infekcija *(vidjeti odjeljak 5.1 Sažetka karakteristika lijeka).*

Flukonazol je indikovan kod odraslih za liječenje:
- kriptokoknog meningitisa *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*);*
- kokcidioidomikoze *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*);*
- invazivne kandidijaze;
- mukozne kandidijaze uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu;
- hronične oralne atrofične kandidijaze (kod upotrebe zubne proteze) ako oralna higijena i lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Flukonazol je indikovan kod odraslih za profilaksu:
- ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od ponavljanja;
- ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik za relaps;

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

- infekcije kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemioterapiji ili pacijenti koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija *(vidjeti odjeljak 5.1 Sažetka karakteristika lijeka)*).

Flukonazol je indikovan kod novorođenčadi rođenih u terminu, dojenčadi, djece i adolescenata uzrasta od rođenja do 17 godina:

Flukonazol se koristi za liječenje mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilaksu infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata.
Flukonazol može da se koristi kao terapija održavanja u prevenciji relapsa kriptokoknog meningitisa kod djece sa visokim rizikom od ponovne pojave bolesti *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).*
Terapija se može započeti prije nego što rezultati kulture i drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati, ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.
Treba uzeti u obzir zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi fungicidnih lijekova.

Doziranje i način primjene

Doziranje
Doziranje flukonazolom zavisi od prirode i težine gljivične infekcije. Terapija infekcija koje zahtijevaju ponovljeno doziranje se sprovodi dok klinički parametri i odgovarajući laboratorijski testovi ne ukažu na smirivanje akutne gljivične infekcije. Neadekvatno trajanje terapije može dovesti do recidiva infekcije.

Doziranje kod odraslih

Indikacije		*Doziranje*	*Dužina terapije*
Kriptokokne infekcije	-terapija kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg prvog dana Nakon toga 200-400 mg dnevno	Uobičajeno najmanje 6 do 8 nedjelja. U slučaju infekcija koje su opasne po život dnevna doza može biti povećana do 800 mg.
	-terapija održavanja za prevenciju recidiva kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva	200 mg dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije sa 200 mg dnevno.
Kokcidioidomikoze		200 - 400 mg	11 mjeseci do 24 mjeseca ili duže u zavisnosti od pacijenta. Može se, u pojedinim slučajevima, a pogotovo u meningealnoj bolesti razmotriti i davanje 800 mg dnevno.
Invazivna kandidijaza		Udarna doza: 800 mg prvog dana; Nakon toga 400 mg dnevno	Uobičajeno, preporučeno trajanje terapije kandidemije je 2 nedjelje nakon dobijanja negativnih rezultata krvne kulture i povlačenja znakova i simptoma karakterističnh za kandidemiju.
Terapija mukozne kandidijaze	-orofaringealna kandidijaza	Udarna doza: 200 - 400 mg prvog dana Nakon toga 100 - 200 mg dnevno	7 do 21 dana (do remisije orofaringealne kandidijaze).

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

			Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunološkim sistemom, može se koristiti i duži vremenski period.
	-ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 - 400 mg prvog dana. Nakon toga 100 - 200 mg dnevno.	14 do 30 dana (do remisije ezofagealne kandidijaze). Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunološkim sistemom, može se koristiti duži vremenski period.
	-kandidurija	200 - 400 mg dnevno	7 do 21 dan. Kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunološkim sistemom, može se koristiti duži vremenski period.
	-hronična atrofična kandidijaza	50 mg dnevno	14 dana.
	-hronična mukokutana kandidijaza	50 - 100 mg dnevno	Do 28 dana. Duža upotreba zavisi i od ozbiljnosti infekcije ili pridružene kompromitacije imunološkog sistema i infekcije
Prevencija relapsa mukozne kandidijaze kod pacijenata inficiranih HIV-om, koji imaju povećan rizik od relapsa	-orofaringealna kandidijaza	100-200 mg dnevno ili 200 mg 3 puta nedjeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
	-ezofagealna kandidijaza	100-200 mg dnevno ili 200 mg 3 puta nedjeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
Profilaksa infekcija kandidom		200-400 mg	Terapiju treba započeti nekoliko dana prije očekivane pojave neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, kada broj neutrofila poraste iznad 1.000 ćelija po mm^3.

Posebne grupe pacijenata

Doziranje kod pacijenata starije životne dobi
Podešavanje doze je potrebno u zavisnosti od bubrežne funkcije.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom
Flukonazol se uglavnom izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Kod jednokratnog doziranja nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata (uključujući i djecu) sa oštećenom bubrežnom funkcijom koji bi trebalo da prime multiple doze flukonazola, prvog dana terapije se preporučuje primjena udarne doze od 50 - 400 mg (u zavisnosti od preporučene dnevne doze prema indikaciji) a zatim se, u zavisnosti od indikacije, primjenjuje dnevno doziranje navedeno u sljedećoj tabeli:

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

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

Pacijenti koji su na redovnoj dijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake dijalize; danima kada ne idu na dijalizu, pacijentima bi trebalo redukovati doze u zavisnosti od klirensa kreatinina.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre
Postoje ograničeni podaci o primjeni flukonazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, pa je iz tog razloga potreban oprez prilikom njegove primjene kod ove grupe pacijenata *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka i Neželjena dejstva*).*

Pedijatrijska populacija

Kod djece ne bi trebalo da bude prekoračena maksimalna dnevna doza od 400 mg.
Kao i kod sličnih infekcija kod odraslih, dužina trajanja terapije zavisi od kliničkog i odgovora na terapiju mikoze. Flukonazol se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi.

Doziranje kod djece sa oštećenom bubrežnom funkcijom, vidjeti u odjeljku *Doziranje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom.* Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana kod djece sa renalnom insuficijencijom (za upotrebu kod novorođenčadi rođene u terminu, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega vidjeti niže u odjeljku *Novorođenčad rođena u terminu).*

Dojenčad i djeca (uzrasta od 28 dana do 11 godina):

Indikacije	Doziranje	Preporučeno doziranje
-mukozna kandidijaza	Inicijalna doza: 6 mg/kg Nakon toga 3 mg/kg dnevno	Inicijalna doza se može primijeniti prvog dana da bi se brže postigla koncentracija u stanju ravnoteže (engl. *steady state*)
-invazivna kandidijaza -kriptokokni meningitis	6 - 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine infekcije
-terapija održavanja da bi se prevenirao relaps kriptokoknog meningitisa kod djece sa povećanim rizikom od recidiva	6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine infekcije
-profilaksa infekcije *Candida*-om kod imunokompromitovanih osoba	3 - 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od dužine i trajanja indukovane neutropenije *(vidjeti „Doziranje kod odraslih")*

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina):
U zavisnosti od tjelesne mase i razvoja puberteta, ljekar koji propisuje lijek trebalo bi da procjeni koje doziranje (za odrasle ili djecu) najviše odgovara.
Klinički podaci ukazuju da je klirens flukonazola veći kod djece nego kod odraslih. Dozama od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovaraju doze od 3, 6 i 12 mg/kg kod djece, radi postizanja uporedive sistemske izloženosti.

Novorođenčad rođena u terminu (uzrasta do 27 dana):
Novorođenčad sporije izlučuju flukonazol. Postoji malo farmakokinetičkih podataka koji podržavaju način doziranja kod novorođenčadi *(vidjeti odjeljak 5.2 Sažetka karakteristika lijeka).*

Uzrast	Doziranje	Preporučeno doziranje
Novorođenčad rođena u terminu	Ista doza u mg/kg kao za	Maksimalna doza od 12 mg/kg na

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

(uzrasta od rođenja do 14 dana)	dojenčad i djecu treba da se primjeni na svaka 72 sata.	svaka 72 sata ne treba da bude prekoračena.
Novorođenčad rođena u terminu (uzrasta od 15 do 27 dana)	Ista doza u mg/kg kao za dojenčad i djecu treba da se primjeni na svakih 48 sati.	Maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati ne treba da bude prekoračena.

Način primjene

Lijek Fluconal se može primjenjivati ili peroralno (peroralni oblik lijeka) ili parenteralnom infuzijom, što zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Pri prelasku sa intravenske na peroralnu primjenu, ili obrnuto, nema potrebe za promjenom dnevne doze.

Intravensku infuziju treba primjenjivati brzinom koja ne prelazi 10 ml/min. Lijek Fluconal je već pripremljen u rastvoru 0,9% NaCl, pri čemu svaka bočica koja sadrži 100 ml rastvora odnosno 200 mg flukonazola ujedno sadrži i po 15 mmol Na^+ i Cl^-. Zbog navedenog, kod pacijenata kod kojih je neophodna restrikcija unosa natrijuma ili tečnosti, treba razmotriti brzinu primjene.

Za kompatibilnost sa rastvorima pogledati odjeljak Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom).

Kontraindikacije

Flukonazol je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na flukonazol, derivate azola ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav lijeka *(vidjeti odjeljak* Lista pomoćnih supstanci*).*
Istovremena primjena terfenadina je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju lijek flukonazol u višestrukim dozama od 400 mg na dan ili većim na osnovu rezultata studija interakcija pri višestrukom doziranju. Istovremena primjena drugih lijekova koji produžavaju QT interval i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 kao što su cisaprid, astemizol, pimozid, hinidin, i eritromicin je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju flukonazol *(vidjeti odjeljke* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka i Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija*).*

Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Tinea capitis
Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod djece. Pokazano je da nije efikasniji od grizeofulvina a ukupni procenat uspješnosti je bio manji od 20%. Zbog toga, Fluconal ne treba primjenjivati u ovoj indikaciji.

Cryptococcosis
Dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoze na drugim mjestima (npr. pulmonalna i kutana kriptokokoza) su ograničeni, zbog čega se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Duboke endemske mikoze
Podaci o efikasnosti flukonazola u terapiji drugih formi endemskih mikoza kao što su *paracoccidioidomycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* i *histoplasmosis* su ograničeni, što ne omogućava specifične preporuke u doziranju.

Funkcija bubrega
Lijek Fluconal treba primjenjivati oprezno kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega *(vidjeti odjeljak* Doziranje i način primjene*).*

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda
Poznato je da ketokonazol može uzrokovati insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda, i iako se rijetko javlja, može biti primjenjljivo i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda povezana sa istovremenom primjenom sa prednizolonom je opisana u *odjeljku* Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija *u dijelu Uticaj flukonazola na druge lijekove.*

Hepatobilijarni sistem
Lijek Fluconal treba primjenjivati oprezno kod pacijenata sa disfunkcijom jetre.

Flukonazol je povezan sa rijetkim slučajevima ozbiljnih toksičnih promjena na jetri koji uključuju smrtne ishode, prije svega kod pacijenata kod kojih je već postojao ozbiljan medicinski problem. U slučajevima

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

hepatotoksičnosti koja je udružena sa primjenom flukonazola, nije primjećena jasna uzročno-posljedična veza sa ukupnom dnevnom dozom, dužinom terapije, polom ili starošću pacijenta. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom je obično bila reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijente kod kojih je došlo do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja ozbiljnijih promjena na jetri.

Pacijente treba upoznati sa simptomima koji upućuju na ozbiljan uticaj lijeka na jetru (značajna astenija, anoreksija, perzistentna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah prekinuti i omogućiti ljekarsku konsultaciju.

Kardiovaskularni sistem
Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol izaziva produženje QT intervala inhibicijom ispravljajućih kalijumskih kanala (Ikr). Produženje QT intervala izazvano drugim lijekovima (poput amjodarona) može biti pojačano inhibicijom P450(CYP)3A4 izoenzima. Tokom postmarketinškog praćenja zabilježeni su veoma rijetki slučajevi produženja QT intervala i *torsade de pointes* kod pacijenata koji su primali flukonazol. Ovi slučajevi uključivali su ozbiljno bolesne pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što su strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promjena. Pacijenti sa hipokalijemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno-ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsade de pointes*.

Lijek Fluconal treba primjenjivati oprezno pacijentima sa navedenim proaritmogenim stanjima.
Istovremena primjena drugih lijekova koji mogu da dovedu do produženja QT intervala i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana *(vidjeti odjeljke* Kontraindikacije *i* Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija*).*

Halofantrin
Za halofantrin je dokazano da produžava QTc interval u preporučenim terapijskim dozama i substrat je za CYP 3A4. Prema tome, istovremena primjena halofantrina i flukonazola se ne preporučuje *(vidjeti odjeljak* Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija*).*

Dermatološke reakcije
Tokom primjene flukonazola, pacijenti su rijetko razvili eksfolijativne kožne reakcije, kao što su *Stevens-Johnsonov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Pacijenti oboljeli od AIDS-a su podložniji razvoju teških kožnih reakcija pri primjeni mnogih lijekova. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenata sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lijekom.
Ukoliko se kod pacijenata sa invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama javi osip, pacijente treba pažljivo pratiti i obustaviti terapiju ukoliko se razviju bulozne promjene ili multiformni eritem.

Reakcije preosjetljivosti
U rijetkim slučajevima je prijavljena pojava anafilakse *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Citohrom P450
Flukonazol je umjereni inhibitor CYP2C9 i umjereni CYP3A4 inhibitor. Flukonazol je takođe snažni inhibitor CYP2C19. Pacijente koji su na terapiji lijekom Fluconal i istovremeno uzimaju lijekove koji imaju usku terapijsku širinu a metabolišu se preko CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, treba pratiti *(vidjeti odjeljak* Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija*).*

Terfenadin
Pacijente koji istovremeno primaju flukonazol u dozama manjim od 400 mg na dan sa terfenadinom treba pažljivo pratiti *(vidjeti odjeljke* Kontraindikacije *i* Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija*).*

Pomoćne supstance
Ovaj proizvod sadrži 0,154 mmol natrijuma po ml rastvora. Savjetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primjena sljedećih lijekova:

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Cisaprid: pri istovremenoj primjeni sa flukonazolom kao neželjeni događaji su prijavljeni kardiološki poremećaji uključujući i slučajeve *"torsades de pointes".* Kontrolisana studija u kojoj je primjenjivan flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno je ukazala na značajno povećanje koncentracije cisaprida u plazmi i produženje QTc intervala. Primjena cisaprida je kontraindikovana kod pacijenata na terapiji flukonazolom *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Terfenadin: zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posljedica produženja QTc intervala kod pacijenta koji su u terapiji primali i azolne antimikotike i terfenadin rađene su studije interakcije. Jedna studija je pokazala da primjena flukonazola u dozi od 200 mg nije uticala na produženje QTc intervala. Druga studija u kojoj je korišćen flukonazol u dozi od 400 mg i 800 mg je pokazala da doze od 400 mg i veće značajno utiču na povećanje koncentracije terfenadina u krvnoj plazmi pri njihovoj istovremenoj primjeni. Primjena flukonazola u dozi od 400 mg ili većoj kod pacijenata koji su na terapiji terfenadinom je kontraindikovana *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).* Kombinovana primjena flukonazola u dozama manjim od 400 mg dnevno sa terfenadinom mora biti pod pažljivim nadzorom.

Astemizol: istovremena primjena flukonazola sa astemizolom može dovesti do smanjenja klirensa astemizola. Povećanje plazma koncentracije astemizola može dovesti do produženja QT intervala i rijetko izazvati *"torsades de pointes".* Istovremena primjena flukonazola i astemizola je kontraindikovana *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Pimozid: iako nisu sprovedene *in vitro* i *in vivo* studije, istovremena primjena flukonazola sa pimozidom može inhibirati metabolizam pimozida. Povećanje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i rijetko izazvati *"torsades de pointes".* Istovremena primjena flukonazola i pimozida je kontraindikovana *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Hinidin: iako nisu sprovedene *in vitro* ili *in vivo* studije, istovremena primjena flukonazola sa hinidinom može inhibirati metabolizam hinidina. Primjena hinidina može dovesti do produženja QT intervala i rijetko izazvati *"torsades de pointes".* Istovremena primjena flukonazola i hinidina je kontraindikovana *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Eritromicin: istovremena primjena flukonazola i eritromicina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsades de pointes*) i posljedično iznenadne srčane smrti. Istovremena primjena flukonazola i eritromicina je kontraindikovana *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Ne preporučuje se istovremena primjena sa sljedećim lijekovima:

Halofantrin: flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usljed inhibitornog dejstva na CYP3A4. Kombinovana primjena flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsades de pointes*) i posljedično da dovede do iznenadne srčane smrti. Treba izbjegavati ovu kombinaciju lijekova *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).*

Istovremena primjena lijekova koja zahtijeva oprez:

Amjodaron: Istovremena primjena flukonazola i amjodarona može izazvati produženje QT intervala. Potreban je oprez prilikom istovremene primjene flukonazola i amjodarona, naročito ukoliko je neophodno primijeniti veću dozu flukonazola (800 mg).

Istovremena primjena sljedećih lijekova zahtijeva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin: istovremena primjena flukonazola i rifampicina dovodi do smanjenja vrijednosti površine ispod krive (PIK) flukonazola za 25% i skraćenja poluvremena eliminacije za 20%. Kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa rifampicinom, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Studije su pokazale da prilikom peroralne primjene flukonazola sa hranom, cimetidinom, antacidima ili kod radioterapije cijelog tijela kod pacijenata sa transplantacijom koštane srži ne dolazi do značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Hidrohlortiazid: U farmakokinetskoj studiji interakcija, prilikom istovremene primjene više doza hidrohlortiazida kod zdravih dobrovoljaca koji su dobijali flukonazol, došlo je do povećanja koncentracije flukozanola u plazmi za 40%. Ovakav uticaj ne zahtijeva promjenu režima doziranja flukonazola kod osoba koje istovremeno koriste diuretike.

Uticaj flukonazola na druge lijekove

Flukonazol je umjeren inhibitor citohroma P450 (CYP) izoenzima 2C9 i CYP3A4. Flukonazol je takođe snažni inhibitor izoenzima CYP2C19. U prilog primjećenim/dokumentovanim interakcijama, dole navedenim, pri istovremenoj primjeni sa flukonazolom, postoji rizik od povećanja plazma koncentracija drugih lijekova koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 enzima. Zbog toga se savjetuje oprez pri korišćenju ovih kombinacija lijekova i pažljivo praćenje pacijenta. Inhibitorni efekat flukonazola na enzime se održava 4 - 5 dana nakon povlačenja flukonazola iz terapije usljed njegovog dugog poluvremena eliminacije *(vidjeti odjeljak* Kontraindikacije*).*

Abrocitinib: Flukonazol (inhibitor izoenzima CYP2C19, 2C9, 3A4) povećao je izloženost aktivnom dijelu abrocitiniba za 155%. Ako se primijenjuje istovremeno sa flukonazolom, potrebno je prilagoditi dozu abrocitiniba prema uputstvima za propisivanje lijeka.

Alfentanil: istovremena primjena flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca dovodi do dvostrukog povećanja PIK_{10} alfentanila, najvjerovatnije usljed inhibicije CYP3A4. Može biti neophodno podešavanje doze alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: flukonazol pojačava dejstvo amitriptilina i nortriptilina. Koncentracije 5-nortriptilina i/ili S-amitriptilina se mogu odrediti pri započinjanju kombinovane terapije i nakon jedne nedjelje. Po potrebi, doze amitriptilina/nortriptilina treba prilagođavati.

Amfotericin B: istovremena primjena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih miševa, i zdravih i onih sa imunosupresijom, dovodi do: slabog aditivnog antifungalnog dejstva kod sistemskih infekcija *C. albicans*, nepostojanja interakcija kod intrakranijalne infekcije *Cryptococcus neoformans* i antagonističkog dejstva dva lijeka kod sistemske infekcije *A. fumigatus*. Nije poznat klinički značaj rezultata dobijenih u ovim studijama.

Antikoagulansi: post-marketinški su, kao i usljed primjene drugih antifungalnih azola, zabilježena neželjena dejstva poput krvarenja (modrice, epistakse, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena) udruženih sa produženjem protrombinskog vremena kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i varfarinom. Za vrijeme istovremene primjene flukonazola i varfarina, zabilježeno je dvostruko povećanje protrombinskog vremena, najvjerovatnije usljed inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji flukonazolom i antikoagulansima tipa kumarina ili indandiona treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkodjelujući) tj. midazolam, triazolam: kod peroralne primjene midazolama, istovremena primjena flukonazola je dovela do značajnog povećanja koncentracije midazolama i izraženijih psihomotornih dejstava. Istovremena peroralna primjena flukonazola 200 mg i midazolama 7,5 mg dovela je do povećanja vrijednosti PIK i poluvremena eliminacije midazolama za 3,7 odnosno 2,2 puta. Istovremena peroralna primjena flukonazola u dozi od 200 mg dnevno sa triazolamom 0,25 mg dovela je do porasta vrijednosti PIK i poluvremena eliminacije triazolama za 4,4 odnosno 2,3 puta. Pri istovremenoj primjeni sa flukonazolom, zabilježeno je pojačano i produženo dejstvo triazolama. Ukoliko je primjena benzodiazepina neophodna kod pacijenata koji su na terapiji flukonazolom, treba razmisliti o smanjenju doze benzodiazepina i pažljivom nadzoru pacijenata.

Karbamazepin: flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabilježen je porast serumske koncentracije karbamazepina za 30%. Postoji rizik od toksičnosti karbamazepinom. Može biti potrebno podešavanje doze karbamazepina u zavisnosti od izmjerenih koncentracija/efekta.

Blokatori kalcijumskih kanala: određeni blokatori kalcijumskih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) se metabolišu putem CYP3A4. Flukonazol ima potencijal da dovede do povećanja sistemske izloženosti blokatorima kalcijumskih kanala. Preporučuje se češći monitoring neželjenih događaja.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Celekoksib: za vrijeme istovremene primjene flukonazola (200 mg dnevno) i celekoksiba (200 mg), C_{max} i PIK celekoksiba su povećane za 68%, odnosno 134%. Potrebna je polovina doze celekoksiba ukoliko se istovremeno primjenjuje sa flukonazolom.

Ciklofosfamid: kombinovana primjena flukonazola i ciklofosfamida dovodi do povećanja serumskog bilirubina i kreatinina. Ova kombinacija se može koristiti imajući u vidu povećani rizik od porasta bilirubina i kreatinina u plazmi.

Fentanil: kao posljedica moguće interakcije fentanila sa flukonazolom, zabilježen je jedan slučaj intoksikacije fentanilom sa fatalnim ishodom. Takođe, na zdravim dobrovoljcima je dokazano da flukonazol značajno odlaže eliminaciju fentanila. Porast koncentracije fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje pacijenata. Može biti neophodno i podešavanje doze fentanila.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: povećava se rizik od miopatije i rabdomiolize kada se flukonazol istovremeno primjenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4 poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9 poput fluvastatina. Ukoliko je neophodna istovremena primjena, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenta zbog pojave miopatije i rabdomiolize kao i određivanje vrijednosti kreatin kinaze. U slučaju značajnog povećanja kreatin kinaze ili dijagnostikovanja miopatije/rabdomiolize, inhibitore HMG-CoA reduktaze treba povući iz terapije.

Ibrutinib: umjereni inhibitori CYP3A4, poput flukonazola, povećavaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi i mogu povećati rizik od toksičnosti. Ako se kombinacija ne može izbeći, smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno tokom trajanja primjene inhibitora i osigurati pažljivo kliničko praćenje.

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

Olaparib: umjereni inhibitori izoenzima CYP3A4, poput flukonazola, dovode do povećanja plazma koncentracije olapariba, pa se istovremena primjena ne preporučuje. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbeći, ograničiti dozu olapariba na 200 mg dva puta dnevno.

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

Ciklosporin: flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Za vrijeme istovremene primjene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dan), zabilježeno je povećanje PIK-a ciklosporina 1,8 puta. Ovu kombinaciju je moguće koristiti nakon smanjivanja doze ciklosporina u zavisnosti od njegove koncentracije.

Everolimus: iako nisu sprovedene *in vivo* ili *in vitro* studije, flukonazol može povećati koncentraciju everolimusa u plazmi, inhibicijom CYP3A4.

Sirolimus: flukonazol povećava koncentraciju sirolimusa u plazmi, najvjerovatnije inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija se može koristiti nakon podešavanja doze sirolimusa u zavisnosti od njegovog dejstva, odnosno izmjerene koncentracije.

Takrolimus: flukonazol može povećati koncentraciju peroralno primjenjenog takrolimusa u plazmi do 5 puta, inhibicijom metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crijevima. Pri intravenskoj primjeni takrolimusa nisu zabilježene značajnije farmakokinetičke promjene. Povećanje nivoa takrolimusa prati nefrotoksičnost. U zavisnosti od koncentracije, treba smanjiti peroralnu dozu takrolimusa.

Losartan: flukonazol inhibira metabolizam losartana do njegovog aktivnog metabolita (E-31 74) koji je odgovoran za veći dio antagonizma angiotenzin II-receptora koji se javlja za vrijeme terapije losartanom. Neophodno je da pacijenti kontinuirano prate svoj krvni pritisak.

Metadon: flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Može biti potrebno prilagođavanje doze metadona.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi: C_{max} i PIK flurbiprofena su povećani za 23% odnosno 81% pri istovremenoj primjeni sa flukonazolom u odnosu na monoterapiju flurbiprofenom. Slično tome, C_{max} i PIK farmakološki aktivnog izomera (S-(+)-ibuprofena) su takođe povećani za 15% odnosno 82% pri istovremenoj primjeni flukonazola sa racemskom smješom ibuprofena (400 mg) u odnosu na monoterapiju racematom ibuprofena.

Iako još uvijek nema odgovarajućih studija, flukonazol može povećati sistemsku izloženost drugim NSAIL koji se metabolišu putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se čest monitoring neželjenih događaja i toksičnosti usljed primjene NSAIL-a. Može biti potrebno prilagođavanje doze NSAIL-a.

Fenitoin: flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Istovremeno ponovljeno doziranje 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenozno povećava PIK_{24} fenitoina za 75% i C_{max} za 128%. U slučajevima kada je neophodno davanje oba lijeka potrebno je pratiti koncentracije fenitoina i ukoliko je to potrebno korigovati režim doziranja.

Prednizon: zabilježen je slučaj pacijenta sa transplantiranom jetrom na terapiji prednizonom, kod koga je došlo do razvoja akutne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde nakon ukidanja tromjesečne terapije flukonazolom. Povlačenje flukonazola iz terapije je najvjerovatnije povećalo aktivnost CYP3A4 što je dovelo do pojačanog metabolizma prednizona. Neophodan je pažljivi nadzor pacijenata na dugotrajnoj kombinovanoj terapiji flukonazolom i prednizolonom zbog mogućnosti nastanka insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde nakon povlačenja flukonazola.

Rifabutin: flukonazol utiče na povećanje serumske koncentracije rifabutina dovodeći do povećanja vrijednosti PIK-a rifabutina do 80%. Prijavljeni su i slučajevi uveitisa kod pacijenata na kombinovanoj terapiji flukonazolom i rifabutinom. U toku kombinovane terapije, treba voditi računa o simptomima toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: flukonazol dovodi do povećanja PIK i C_{max} sakvinavira za otprilike 50% odnosno 55%, usljed inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Sakvinavir/ritonavir interakcija još uvijek nije detaljno proučena i možda je treba podrobnije ispitati. Može biti potrebno prilagođavanje doze sakvinavira.

Sulfonilureja: pokazano je da flukonazol dovodi do produžavanja poluvremena eliminacije istovremeno peroralno uzetih derivata sulfonilureje (npr. hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih ispitanika. Iz tog razloga se savjetuje često praćenje nivoa glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfonilureje.

Teofilin: u placebo kontrolisanoj studiji interakcija, primjena 200 mg flukonazola u trajanju 14 dana za 18% smanjuje srednju vrijednost klirensa teofilina u plazmi. Pacijenti koji primaju visoke doze teofilina ili su pak u visokom riziku od dobijanja teofilinske toksičnosti moraju biti pod stalnim nadzorom ukoliko primaju flukonazol i ukoliko se pojave znaci toksičnosti modifikovati terapiju.

Tofacitinib: izloženost tofacitinibu je povećana kada se tofacitinib primijenjuje istovremeno sa lijekovima koji su i umjereni inhibitori izoenzima 3A4 i snažni inhibitori izoenzima CYP2C19 (kao što je flukonazol). Stoga, preporučuje se smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg dnevno kada se primijenjuje istovremeno sa ovim lijekovima.

Tolvaptan: izloženost tolvaptanu je značajno povećana (200% u PIK; 80% u Cmax) kada se tolvaptan, supstrat CYP3A4, istovremeno primijenjuje sa flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih dejstava, posebno pojave značajne diureze, dehidracije i akutne insuficijencije bubrega. U slučaju istovremene primjene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema uputstvima o propisivanju tolvaptana, a pacijenta treba često nadzirati zbog bilo kakvih neželjenih dejstava povezanih sa tolvaptanom.

Vinka alkaloidi: iako nije ispitivano, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti, najvjerovatnije usljed inhibitornog dejstva na CYP3A4.

Vitamin A: na osnovu prikaza slučaja jednog pacijenta na kombinovanoj terapiji sa all-trans-retinoinskom kiselinom (kisela forma vitamina A) i flukonazola, gdje je došlo do pojave neželjenih dejstava u CNS-u u vidu

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

pseudotumor cerebri, koji nestaje nakon povlačenja flukonazola iz terapije. Moguće je koristiti ovu kombinaciju lijekova pri čemu treba voditi računa o incidenci CNS neželjenih dejstava.

Vorikonazol (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor): istovremena primjena oralnog vorikonazola (400 mg na 12h prvog dana, zatim 200 mg na 12h 2,5 dana) i flukonazola (400 mg prvog dana, zatim 200 mg na 24 sata 4 dana) je kod osmoro zdravih muških ispitanika dovela do porasta C_{max} i PIK vorikonazola za prosječno 57% (90% CI: 20%, 107%) odnosno 79% (90% CI: 40%, 128%). Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Savjetuje se praćenje neželjenih dejstava usljed primjene vorikonazola ukoliko se on koristi sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: flukonazol je doveo do povećanja C_{max} i PIK zidovudina za 84% odnosno 74%, zbog smanjenja klirensa oralnog zidovudina za približno 45%. Poluvrijeme eliminacije zidovudina je produženo za oko 128% pri kombinovanoj terapiji sa flukonazolom. Pacijenti na ovoj kombinovanoj terapiji moraju da se prate zbog razvoja neželjenih reakcija usljed primjene zidovudina. Može se razmatrati smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: otvorena randomizovana trostruko ukrštena studija na 18 zdravih ispitanika, koja je ocjenjivala uticaj jedne peroralno uzete doze od 1.200 mg azitromicina na farmakokinetiku flukonazola (jedna peroralno uzeta doza od 800 mg), kao i uticaj flukonazola na farmakokinetiku azitromicina je pokazala da nema značajne međusobne farmakokinetičke interakcije između ova dva lijeka.

Oralni kontraceptivi: sprovedene su dvije farmakokinetičke studije sa kombinovanom primjenom oralnih kontraceptiva i višestrukim dozama flukonazola. Nije bilo uticaja na nivo hormona u studiji sa 50 mg flukonazola, dok je za dozu od 200 mg dnevno, vrijednost PIK-a etinilestradiola i levonorgestrela bila povećana za 40% odnosno 24%. Zbog toga je malo vjerovatno da će multiple doze flukonazola imati uticaja na efikasnost djelovanja oralnih kontraceptiva.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Prije početka terapije, pacijentkinju treba obavijestiti o potencijalnom riziku za fetus. Nakon terapije pojedinačnom dozom lijeka, preporučuje se *wash-out* period (period ispiranja) od nedelju dana (što odgovara 5-6 polu-života lijeka) prije započinjanja trudnoće (vidjeti odjeljak 5.2). Za duži period liječenja može se razmotriti primjena kontracepcije kod žena koje mogu da zatrudne tokom perioda liječenja, kao i nedelju dana nakon primjene posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Observacione studije sugerisale su na povećan rizik od spontanih pobačaja kod žena koje su liječene flukonazolom tokom prvog i/ili drugog trimestra trudnoće u poređenju sa ženama koje nisu liječene flukonazolom ili su liječene topikalnim azolima tokom istog perioda.

Kratkotrajnu i terapiju standardnim dozama flukonazola ne treba koristiti za vrijeme trudnoće, sem ukoliko je krajnje neophodno.

Visoke doze flukonazola i/ili produženo doziranje ne treba primjenjivati u toku trudnoće, osim kod po život opasnih infekcija.
Podaci dobijeni na osnovu primjene kumulativne doze od ≤ 150 mg flukonazola kod nekoliko hiljada trudnica u prvom trimestru, pokazuju da nema povećanja u ukupnom riziku od malformacija fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohortnoj studiji, izloženost oralnom flukonazolu tokom prvog trimestra je bila povezana sa malim povećanjem rizika od muskuloskeletnih malformacija, koje odgovaraju približno 1 dodatnom slučaju na 1.000 žena liječenih kumulativnim dozama od ≤450 mg u poređenju sa ženama liječenim topikalnim azolima i do približno 4 dodatna slučaja na 1.000 žena liječenih kumulativnim dozama od preko 450 mg. Prilagođeni relativni rizik je bio 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg oralnog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze preko 450 mg flukonazola.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Dostupne epidemiološke studije o srčanim malformacijama prilikom primjene flukonazola tokom trudnoće daju nedosljedne rezultate. Međutim, meta-analiza 5 opservacionih studija, koja uključuje nekoliko hiljada trudnica izloženih lijeku flukonazol, tokom prvog trimestra trudnoće, nalazi da je 1,8-2 puta veći rizik od srčanih malformacija u poređenju sa trudnicama koje ne uzimaju flukonazol i/ili su liječene topikalnim azolima.

Studije slučaja opisuju obrazac urođenih mana kod novorođenčadi čije su majke primile visoke doze (400 do 800 mg/dan) flukonazola tokom trudnoće, 3 mjeseca ili duže, tokom liječenja kokcidioidomikoze. Urođene mane koje su uočene kod ove novorođenčadi, uključuju brahikefaliju, displaziju ušiju, gigantske prednje (velike) fontanele, femoralno savijanje i radio-humoralna sinostozu. Uzročna veza između upotrebe flukonazola i ovih urođenih mana nije utvrđena.

Dojenje
Flukonazol se izlučuje u majčino mlijeko u koncentraciji nižoj od one u plazmi. Moguće je nastaviti dojenje nakon primjene pojedinačne standardne doze flukonazola od 200 mg ili manje. Ne preporučuje se dojenje nakon ponovljenih doza ili velike doze flukonazola.

Plodnost
Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki pacova *(vidjeti odjeljak 5.3 Sažetka karakteristika lijeka).*

Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju flukonazola na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pacijenti moraju biti upozoreni na mogućnost pojave vrtoglavice ili konvulzija *(vidjeti odjeljak* Neželjena dejstva*)* za vrijeme terapije flukonazolom i treba ih savjetovati da u slučaju pojave ovih simptoma ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama.

Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije (>1/10) su glavobolja, abdominalni bol, dijareja, nauzeja, povraćanje, porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, porast alkalne fosfataze u krvi i osip.

Neželjene reakcije koje su primjećene prilikom upotrebe flukonazola su rangirane prema sljedećoj učestalosti: veoma česte (≥1/10), česte (≥1/100 i <1/10), povremene (≥1/1.000 i <1/100), rijetke (≥1/10.000 i <1/1.000), veoma rijetke (<1/10.000, uključujući izolovane slučajeve) i nepoznate (ne mogu se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistemi organa	Česte	Povremene	Rijetke	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija	agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunološkog sistema			anafilaksa	
Poremećaji metabolizma i ishrane		oslabljen apetit	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
Mentalni poremećaji		somnolencija, insomnija		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	konvulzije, parestezija, vrtoglavica,	tremor	

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

		poremećaj okusa		
Poremećaji uha i labirinta		vertigo		
Kardiološki poremećaji			*torsades de pointes (vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, produženje QT intervala *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*	
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol, povraćanje, dijareja, nauzeja	opstipacija, dispepsija, nadutost, suva usta		
Hepatobilijarni poremećaji	porast alanin aminotransferaze *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, porast aspartat aminotransferaze *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, porast alkalne fosfataze u krvi *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*	holestaza *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, žutica *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, porast bilirubina *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*	insuficijencija jetre (*vidjeti odjeljak Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka),* hepatocelularna nekroza (*vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, hepatitis *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, hepatocelularna oštećenja *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*	erupcije izazvane lijekom *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, urtikarija *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, pruritus, pojačano znojenje	toksična epidermalna nekroliza *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, *Stevens-Johnsonov* sindrom *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, akutna generalizovana egzantemozna pustuloza *(vidjeti odjeljak* Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*)*, eksfolijativni dermatitis, angioedem,	Reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

			edem lica, alopecija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, slabost, astenija, groznica		

uključujući reakciju na koži koja se javlja uvijek na istom mjestu pri ponovljenoj primjeni lijeka (eng. *fixed drug eruption*).

Pedijatrijska populacija
Šema i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabilježenih u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima su slične onima kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja flukonazolom sa istovremenom pojavom halucinacija i paranoidnog ponašanja.
U slučaju predoziranja, treba sprovesti simptomatsku terapiju (suportivne mjere i gastričnu lavažu, po potrebi).
Flukonazol se u velikoj mjeri eliminiše urinom; forsirana diureza će povećati stepen eliminacije. Hemodijaliza u trajanju od 3 sata smanjuje plazma koncentraciju flukonazola za otprilike 50%.

Lista pomoćnih supstanci:

- natrijum-hlorid;
- natrijum-hidroksid;
- hlorovodonična kiselina, koncentrovana;
- voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Lijek Fluconal rastvor za infuziju ne smije da se miješa sa drugim lijekovima, osim onih navedenih u odjeljku Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom).

Rok upotrebe

3 godine.
Nakon prvog otvaranja proizvod treba odmah upotrijebiti.
Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.

Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Priroda i sadržaj pakovanja

Bezbojna staklena bočica (staklo tip I) sa crvenim hlorbutil gumenim čepom (FM 140/1), aluminijumskom kapicom i bijelim providnim *flip-off* poklopcem. Bočica sadrži 100 ml rastvora za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lijek.

Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Flukonazol je kompatibilan sa sljedećim rastvorima: glukoza 5% i 20%, Ringerov rastvor, Hartmanov rastvor, kalijum-hlorid u glukozi, natrijum bikarbonat 4,2%, rastvor za peritonealnu dijalizu i rastvorima sa aminokiselinama, fiziološki rastvor (natrijum-hlorid 0,9%).

Flukonazol se može davati kroz isti sistem za infuziju zajedno sa pomenutim rastvorima. Iako nisu zabilježeni slučajevi specifične inkompatibilnosti, ne smiju se dodavati drugi lijekovi u infuziju flukonazola.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primjenu.

Rastvaranje treba obaviti pod aseptičnim uslovima. Vizuelno treba pregledati da li u rastvoru postoje čestice ili promjena boje prije upotrebe. Rastvor treba upotrijebiti samo ukoliko je bistar i bez prisutnih čestica.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Odobreno
ALMBIH
11.11.2024.