

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fluconazole B. Braun, 2 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Jedan kontejner sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.

Jedan kontejner sa 200 mL rastvora za infuziju sadrži 400 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 0,15 mmol (3,5 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju

Bistar, proziran rastvor, bez čestica.

pH: 4.0 – 8.0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fluconazole B. Braun indikovano je kod sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1).

Lek Fluconazole B. Braun indikovano je kod odraslih za terapiju:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak 4.4).
- Kokcidioidomikoza (videti odeljak 4.4).
- Invazivne kandidijaze.
- Mukozne kandidijaze (uključujući orofaringealnu kandidijazu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu).
- Hronične, oralne, atrofične kandidijaze (zapaljenje kod zubne proteze) ako su dentalna higijena ili površinski tretmani desni nedovoljni.

Lek Fluconazole B. Braun je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Relapsa kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od povratka infekcije.
- Relapsa orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji su pod visokim rizikom od relapsa.
- Profilaksa kandidijalnih infekcija kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji primaju hemioterapiju ili pacijenata koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1)).

Lek Fluconazole B. Braun indikovano je kod novorođenčadi rođenih u terminu, odojčadi, male dece, dece i adolescenata u uzrastu od 0 do 17 godina:

Lek Fluconazole B. Braun koristi se za terapiju mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse kandidijalnih infekcija kod imunokompromitovanih pacijenata. Lek Fluconazole B. Braun može da se koristi kao terapija održavanja

kod prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od povratka infekcije (videti odeljak 4.4).

Terapija može biti započeta i pre nego što rezultati na kulturama i rezultati drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati; ipak, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija treba da im se prilagodi.

Treba uzeti u obzir zvanične vodiče za pravilnu upotrebu antimikotika.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje se zasniva na prirodi i težini gljivične infekcije. Terapiju infekcija koje zahtevaju višekratno doziranje treba nastaviti sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neadekvatno trajanje terapije može dovesti do povratka aktivne infekcije.

Odrasli:

Indikacije		Doziranje	Trajanje terapije
Kriptokokoze	Terapija kriptokoknog meningitisa	Udarne doza: 400 mg prvog dana Naredna doza: 200 mg do 400 mg jednom dnevno	Obično, najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija, dnevna doza može biti povećana do 800 mg
	Terapija održavanja radi prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od povratka infekcije	200 mg jednom dnevno	Neograničeno sa dnevnom dozom od 200 mg
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 meseci do 24 meseca ili duže u zavisnosti od pacijenta. 800 mg dnevno može se uzeti u obzir za neke infekcije, posebno ako su zahvaćene meningealne ovojnice
Invazivna kandidijaza		Udarne doza: 800 mg prvog dana Naredna doza: 400 mg jednom dnevno	Uopšteno je preporučeno trajanje lečenja kandidemija još 2 nedelje nakon prvih negativnih rezultata kulture krvi i nestanka znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.
Terapija mukozne kandidijaze	Orofaringealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredna doza: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	7 do 21 dan (dok orofaringealna kandidijaza ne uđe u remisiju). Duži periodi mogu se primeniti kod pacijenata sa teško kompromitovanim imunitetom
	Ezofagealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredna doza: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanim imunitetom.
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg	7 do 21 dan. Duži periodi mogu se

		jednom dnevno	primeniti kod pacijenata sa teško kompromitovanim imunitetom.
	- Hronična atrofična kandidijaza	50 mg jednom dnevno	14 dana
	- Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jednom dnevno	Do 28 dana. Duži periodi zavise od težine infekcije ili oštećenja imunskog sistema i infekcije.
Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji su pod visokim rizikom od nastupanja relapsa	Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda za pacijente sa hroničnom imunskom supresijom.
	Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg 3 puta nedeljno	Tokom neograničenog vremenskog perioda za pacijente sa hroničnom imunskom supresijom.
Profilaksa kandidijalnih infekcija kod pacijenata sa dugotrajnom neutropenijom		200 mg do 400 mg jednom dnevno	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon oporavka od neutropenije dok broj neutrofila ne dostigne vrednost od 1000 ćelija po mm ³ .

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Doziranje treba da se prilagodi funkciji bubrega (videti odeljak „Oštećenje funkcije bubrega”).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Fluconazole B. Braun se pretežno izlučuje urinom kao nepromenjena aktivna supstanca. Nikakva prilagođavanja pojedinačne doze nisu neophodna. Kod pacijenata (uključujući i pedijatrijsku populaciju) sa oštećenom bubrežnom funkcijom koji će primiti više doza flukonazola, početna doza od 50 mg do 400 mg treba da se da prema preporučenim dnevnim dozama za tu indikaciju. Nakon ove početne udarne doze, dnevna doza (prema indikacijama) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

Klirens kreatinina (mL/min)	Procenat od preporučene doze
> 50	100%
≤ 50 (bez dijalize)	50%
Redovna hemodijaliza	100% nakon svake dijalize

Pacijenti na redovnoj hemodijalizi treba da prime 100% preporučene doze posle svake dijalize; onih dana kada nema dijalize, pacijenti treba da prime smanjene doze prema klirensu kreatinina.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre dostupni su ograničeni podaci i zato bi flukanazol trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Maksimalna doza od 400 mg dnevno ne sme biti prekoračena kod pedijatrijske populacije.

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

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, videti doziranje u odeljku „Oštećenje funkcije bubrega”. Farmakokinetika flukonazola nije ispitana kod dece sa bubrežnom insuficijencijom (za

„novorođenčad rođenu u terminu” koja često pokazuju primarnu nezrelost bubrega, videti u tekstu u nastavku).

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

Indikacija	Doziranje	Preporuke
- Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredna doza: 3 mg/kg jednom dnevno	Početna doza može da se primeni prvog dana da bi se brže dostigle koncentracije u stanju ravnoteže
- Invazivna kandidijaza - Kriptokokni meningitis	Doza: 6 do 12 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od težine bolesti
- Terapija održavanja kod prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od povratka infekcije	Doza: 6 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od težine bolesti
- Profilaksa infekcije kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg jednom dnevno	U zavisnosti od ozbiljnosti i trajanja indukovane neutropenije (videti Doziranje za odrasle)

Adolescenti (od 12 do 17 godina):

U zavisnosti od telesne mase i pubertetskog razvoja, lekar će proceniti koje doziranje (za odrasle ili za decu) je prikladnije. Klinički podaci ukazuju na to da deca imaju veći klirens flukonazola nego posmatrani odrasli. Doza od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovara dozi od 3, 6 i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporediva sistemska izloženost.

Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):

Novorođenčad sporo izlučuju flukonazol.

Malo je farmakokinetičkih podataka koji idu u prilog ovom doziranju kod novorođenčadi rođene u terminu (videti odeljak 5.2).

Uzrasna grupa	Doziranje	Preporuke
Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad, malu decu i decu treba primeniti na svaka 72 sata	Maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 sata ne sme se prekoračiti
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad, malu decu i decu treba primeniti na svakih 48 sati	Maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati ne sme se prekoračiti

Način primene

Intravenska upotreba.

Flukonazol se može primenjivati oralno ili putem intravenske infuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Kada se prelazi sa intravenskog na oralni put primene ili obrnuto, nije potrebno menjati dnevnu dozu flukonazola.

Lekar treba da propiše najadekvatniji farmaceutski oblik i jačinu u skladu sa uzrastom, telesnom masom i dozom.

Intravenska infuzija treba da bude primenjena brzinom koja ne prelazi 10 mL/minuti.

Lek Fluconazole B. Braun rastvoren je u natrijum-hloridu 9 mg/mL (0,9%) rastvor za infuziju, svakih 200 mg (kontejner od 100 mL) sadrži po 15 mmol Na⁺ i Cl⁻. Kako je lek Fluconazole B. Braun rastvoren u natrijum-hloridu, kod pacijenata kod kojih se zahteva redukovani unos tečnosti ili natrijuma, treba razmotriti brzinu administracije tečnosti.

Za uputstvo za rukovanje lekom pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Istovremena primena terfenadina kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju lek Fluconazole B. Braun u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili većim, zasnovano na rezultatima studija interakcije pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje se zna da produžavaju QT interval i koji se metabolišu preko citohroma P450 (CYP) 3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimoqid, hinidin i eritromicin, kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju flukonazol (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tinea capitis

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije superioran u odnosu na grizeofulvin i ukupni rezultat pokazao je uspešnost manju od 20%. Zato, lek Fluconazole B. Braun ne treba koristiti u terapiji *tinea capitis*.

Kriptokokoze

Dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji kriptokokoza na drugim mestima (kao što su pulmonalne i kutane kriptokokoze) su ograničeni, što sprečava davanje preporuke za doziranje.

Duboke endemske mikoze

Dokazi o efikasnosti flukonazola u terapiji drugih oblika endemskih mikoza kao što su parakocidiodomikoza, limfokutana sporotrihoza i histoplazmoza su ograničeni, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

Renalni sistem

Lek Fluconazole B. Braun treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija nadbubrežne žlezde

Poznato je da primena ketokonazola dovodi do insuficijencije nadbubrežne žlezde, što takođe može, mada retko, da se odnosi i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlezde koja je povezana sa istovremenom primenom flukonazola i prednizona opisana je u odeljku 4.5, „Uticaj flukonazola na druge lekove”.

Hepatobilijarni sistem

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

Flukonazol je bio povezivan sa retkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, primarno kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim oboljenjima. Nema jasnih dokaza da je hepatotoksičnost flukonazola uslovljena ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, polom ili starošću pacijenata. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilna po prestanku terapije.

Pacijenti kod kojih se pojave abnormalni rezultati testova funkcije jetre tokom terapije flukonazolom, moraju pažljivo da se prate da bi se prepoznao razvoj ozbiljnijeg oštećenja jetre.

Pacijenta treba informisati o simptomima koji ukazuju na ozbiljan uticaj leka na funkciju jetre (značajna je astenija, anoreksija, konstantna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah prekinuti i pacijent treba da konsultuje lekara.

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, povezani su sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produžetak QT-intervalu inhibicijom ispravljačkih struja kalijumovih kanala (I_{kr}). Produžetak QT-intervalu uzrokovan drugim lekovima (poput amjodaronu) može se povećati inhibicijom

citohroma P450 (CYP) 3A4. Tokom postmarketinškog praćenja, primećeni su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su na terapiji flukonazolom. Ovi izveštaji su uključivali i ozbiljno bolesne pacijente sa višestrukim ukrštenim faktorima rizika, kao što su strukturno oboljenje srca, poremećaji elektrolita i istovremene terapije koje, takođe, mogu da doprinesu pojavi ovih promena.

Pacijenti sa hipokalijemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom od pojave životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

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

Halofantrin

Halofantrin pokazuje produžetak QTc intervala pri preporučenim terapijskim dozama i supstrat je za CYP3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina se zbog toga ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvijali eksfolijativne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza tokom terapije flukonazolom. Prijavljene su i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*). Pacijenti oboleli od AIDS-a više su skloni razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip, za koji se smatra da potiče od flukonazola, razvije kod pacijenata koji su na terapiji zbog površinskih gljivičnih infekcija, dalju terapiju ovim lekom treba prekinuti. Ako se osip razvije kod pacijenata sa invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama, ti pacijenti treba pažljivo da se prate i ako se pojave bulozne lezije ili *erythema multiforme*, terapiju flukonazolom treba prekinuti.

Preosetljivost

Anafilaksa je prijavljena u retkim slučajevima (videti odeljak 4.3).

Kandidijaza

Studije su pokazale povećanu prevalencu gljivičnih infekcija *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*. To su uglavnom inherentno rezistentni sojevi (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili sojevi sa smanjenom osetljivošću na flukonazol (*C. glabrata*). Ove infekcije, nastale usled neuspeha postojeće terapije, mogu zahtevati primenu druge antigljivične terapijske opcije. Iz tog razloga se savetuje lekarima koji propisuju terapiju da uzmu u obzir prevalencu rezistencije različitih *Candida* vrsta na flukonazol.

Citohrom P450

Flukonazol je snažni inhibitor CYP2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Flukonazol je takođe snažan inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente kod kojih se lek Fluconazole B. Braun primenjuje istovremeno sa lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu preko CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Terfenadin

Istovremena primena flukonazola u dozama manjim od 400 mg dnevno i terfenadina treba pažljivo da se prati (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži oko 3,54 mg natrijuma po mL rastvora. Boce za infuziju sa 100 mL i 200 mL rastvora sadrže 354 mg, odnosno 709 mg natrijuma, što odgovara 17,7%, odnosno 35,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena sledećih lekova je kontraindikovana:

- **Cisaprid:**
Prijavljeni su kardiološki događaji koji uključuju *torsades de pointes* kod pacijenata kod kojih su flukonazol i cisaprid istovremeno primenjivani. Kontrolisano ispitivanje je pokazalo da istovremena primena flukonazola u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprida u dozi od 20 mg četiri puta dnevno, dovodi do značajnog povećanja koncentracija cisaprida u plazmi i produžavanja QTc intervala. Istovremena primena flukonazola i cisaprida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- **Terfenadin:**
Zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija kao posledice produžetka QTc intervala, kod pacijenata koji su primali antimikotike iz grupe azola u kombinaciji sa terfenadinom, sprovedene su studije interakcija. Jedna studija u kojoj je dnevna doza flukonazola bila 200 mg nije pokazala produžetak QTc intervala. Druga studija kod koje su dnevne doze flukonazola bile 400 mg i 800 mg pokazala je da flukonazol uzet u dozama od 400 mg dnevno ili većim, značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi kada se uzimaju istovremeno. Kombinovana upotreba flukonazola, u dozama od 400 mg ili većim, i terfenadina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu flukonazola u dozama manjim od 400 mg dnevno sa terfenadinom potrebno je pažljivo pratiti.
- **Astemizol:**
Istovremena primena flukonazola i astemizola može da smanji klirens astemizola. Posledično povećanje koncentracija astemizola u plazmi može dovesti do produžetka QT intervala i retko do pojave *torsades de pointes*. Istovremena primena flukonazola i astemizola je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- **Pimozid:**
Iako *in vitro* ili *in vivo* studije nisu izvedene, istovremena primena flukonazola i pimozida može dovesti do inhibicije metabolizma pimozida. Povećanje koncentracija pimozida u plazmi može dovesti do produžetka QT intervala i retko do pojave *torsades de pointes*. Istovremena primena flukonazola i pimozida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- **Hinidin:**
Iako *in vitro* ili *in vivo* studije nisu izvedene, istovremena primena flukonazola i hinidina može dovesti do inhibicije metabolizma hinidina. Upotreba hinidina povezana je sa produžetkom QT intervala i retko sa pojavom *torsades de pointes*. Istovremena primena flukonazola i hinidina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- **Eritromicin:**
Istovremena primena flukonazola i eritromicina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produžetak QT intervala, *torsades de pointes*) i posledično iznenadnu srčanu smrt. Istovremena primena flukonazola i eritromicina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

- **Halofantrin:**
Flukonazol može da poveća koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP3A4. Istovremena upotreba flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produžetak QT intervala, *torsades de pointes*) i posledično iznenadno da dovede do srčane smrti. Ova kombinacija treba da se izbegava (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena kod koje je potreban oprez:

- **Amjodaron:**
Istovremena primena flukonazola sa amjodaronom može povećati produženje QT intervala. Stoga, uz oprez treba istovremeno primenjivati flukonazol i amjodaron ukoliko je neophodno, posebno ako se primenjuje velika doza flukonazola (800 mg).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

- **Hidrohlorotiazid:**

U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su primali flukonazol, istovremena primena ponovljenih doza hidrohlorotiazida, dovela je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40%. Ovakav uticaj ne zahteva promenu režima doziranja flukonazola kod osoba koje istovremeno koriste diuretike.

- **Rifampicin**

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

Ispitivanja interakcija su pokazala da kada se flukonazol primenjuje oralno, zajedno sa hranom, cimetidinom, antacidima ili uz terapiju zračenja celog tela zbog transplantacije koštane srži, ne dolazi do klinički značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je snažni inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Takođe, flukonazol je snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povećanja koncentracije drugih supstanci u plazmi koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom.

Stoga, ove kombinacije je potrebno primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola u vidu inhibicije enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).

- **Abrocitinib**

Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) je povećao izloženost aktivnom delu abrocitiniba za 155%. Pri istovremenoj primeni sa flukonazolom, prilagodite dozu abrocitiniba prema uputstvu za primenu abrocitiniba.

- **Alfentanil:**

Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrogram/kg) kod zdravih dobrovoljaca, PIK_{10} alfentanila povećana je 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Može biti potrebno prilagođavanje doze alfentanila.

- **Amitriptilin, nortriptilin:**

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

- **Amfotericin B:**

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

- **Antikoagulansi:**

Tokom postmarketinškog praćenja, kao i kod ostalih azola koji deluju kao antimikotici, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), udružene sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol istovremeno sa varfarinom. Protrombinsko vreme bilo je produženo do 2 puta tokom istovremene

primene flukonazola i varfarina, verovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme kod pacijenata koji primaju kumarinske ili indandionske antikoagulanse. Prilagođavanje doze antikoagulanasa može biti potrebno.

- **Benzodiazepini (kratkog dejstva, npr. midazolam, triazolam):**

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

- **Karbamazepin:**

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

- **Blokatori kalcijumskih kanala:**

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

- **Celekoksib:**

Tokom istovremene terapije flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C_{max} celekoksiba se povećala za 68%, a vrednost PIK za 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

- **Ciklofosamid:**

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

- **Fentanil:**

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

- **Inhibitori HMG-CoA reduktaze:**

Rizik od miopatije i rabdomiolize raste (dozno zavisno) kada se flukonazol primenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin (smanjeno metabolisanje statina u jetri). Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti vrednosti kreatin kinaze. Primenu inhibitora HMG-CoA reduktaze treba prekinuti ukoliko je zabeleženo značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze ili ukoliko je miopatija/rabdomioliza dijagnostikovana ili se sumnja na nju. Može biti neophodno smanjenje doze inhibitora HMG-CoA reduktaze u skladu sa uputstvom za primenu statina.

- **Ibrutinib:**

Flukonazol i drugi umereni inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi i mogu da povećaju rizik od toksičnosti. Ako se kombinovana primena ne može izbeći, smanjite dozu

ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno (dve kapsule) tokom primene inhibitora i obezbedite pojačan klinički nadzor pacijenta.

- **Ivakaftor (samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima iz iste terapijske klase):**
Istovremena primena sa 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. Neophodno je smanjenje doze ivakaftora (primenjenog samostalno ili u kombinaciji), u skladu sa uputstvom za upotrebu ivakaftora.
- **Olaparib:**
Umereni inhibitori CYP3A4 poput flukonazola povećavaju koncentracije olapariba u plazmi; istovremena primena se ne preporučuje. Ako se kombinacija ne može izbeći, treba ograničiti dozu olapariba na 200 mg dva puta dnevno.
- **Imunosupresivi (tj. ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus):**
 - **Ciklosporin:**
Flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje PIK ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija se može primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.
 - **Everolimus:**
Iako nije ispitivano *in vivo* ili *in vitro*, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracija everolimusa u serumu putem inhibicije CYP3A4.
 - **Sirolimus:**
Flukonazol povećava koncentracije sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se zbog inhibicije metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija se može primenjivati uz prilagođavanje doze sirolimusa, u zavisnosti od efekta/izmerene koncentracije.
 - **Takrolimus:**
Flukonazol može povećati koncentracije oralno primenjenog takrolimusa u serumu do 5 puta, zbog inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Kada je takrolimus primenjen intravenski, nisu zabeležene značajne farmakokinetičke promene. Povećane koncentracije takrolimusa povezane su sa slučajevima nefrotoksičnosti. Dozu oralno primenjenog takrolimusa potrebno je smanjiti u zavisnosti od koncentracije takrolimusa.
 - **Losartan:**
Flukonazol inhibira metabolizam losartana do njegovog aktivnog metabolita (E-31 74), koji je odgovoran za veći deo antagonizma angiotenzin II-receptora koji se javlja tokom terapije losartanom. Potrebno je stalno praćenje krvnog pritiska kod pacijenata.
 - **Lurazidon:**
Flukonazol i drugi umereni inhibitori CYP3A4 mogu da povećaju koncentraciju lurazidona u plazmi. Ako se istovremena primena ne može izbeći, smanjite dozu lurazidona prema uputstvu za primenu lurazidona.
 - **Metadon:**
Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti potrebno.
 - **Nesteroidni antiinflamatorni lekovi:**

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

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

- **Fenitoin:**

Flukonazol inhibira metabolizam fenitoina u jetri. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski, dovela je do povećanja PIK_{24} fenitoina za 75% i $C_{\min}$ za 128%. Prilikom istovremene primene, potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

- **Prednizon:**

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

- **Rifabutin:**

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

- **Sakvinavir:**

Flukonazol povećava PIK i $C_{\max}$ sakvinavira za približno 50% odnosno 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirom nije ispitivana i može biti izraženija. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

- **Sulfonilurea:**

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

- **Teofilin:**

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

- **Tofacitinib**

Izloženost tofacitiniba je povećana kada se tofacitinib primenjuje istovremeno sa lekovima koji dovode do umerene inhibicije CYP3A4 i snažne inhibicije CYP2C19 (npr. flukonazol). Stoga se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg jednom dnevno kada se kombinuje sa ovim lekovima.

- **Tolvaptan**

Izloženost tolvaptanu se značajno povećava (200% PIK; 80% C_{max}) kada se tolvaptan, supstrat CYP3A4, primenjuje istovremeno sa flukonazolom, umerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih reakcija, naročito značajno povećane diureze, dehidracije i akutne bubrežne insuficijencije. U slučaju istovremene primene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema uputstvu za primenu tolvaptana i potrebno je često praćenje pacijenta u pogledu neželjenih reakcija povezanih sa tolvaptanom.

- **Vinka alkaloidi:**

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

- **Vitamin A:**

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

- **Vorikonazol (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor):**

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

- **Zidovudin:**

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

- **Azitromicin:**

U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju na 18 zdravih ispitanika, procenjeno je dejstvo pojedinačne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku pojedinačne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

- **Oralni kontraceptivi**

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Pre započinjanja lečenja pacijenta treba obavestiti o mogućem riziku po fetus.

Nakon primene jedne doze, preporučuje se da prođe period od nedelju dana (što je jednako 5-6 poluvremena eliminacije) pre ostajanja u drugom stanju (videti odeljak 5.2).

Kod dužeg lečenja, kod žena u reproduktivnoj dobi može se razmotriti kontracepcija, prema potrebi, tokom čitavog perioda lečenja i nedelju dana nakon poslednje doze.

Trudnoća

Opservacione studije ukazuju na mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja kod žena koje su lečene flukonazolom u prvom i/ili drugom trimestru trudnoće u odnosu na žene koje nisu lečene flukonazolom ili su lečene azolima za topikalnu primenu tokom istog perioda.

Podaci dobijeni kod nekoliko hiljada trudnica koje su lečene kumulativnim dozama od ≤ 150 mg flukonazola primenjenog u prvom trimestru, nisu pokazali da postoji povećan ukupni rizik od razvoja malformacija kod fetusa. U jednoj velikoj opservacionoj kohort studiji, izloženost oralno primenjenom flukonazolu tokom prvog trimestra bila je povezana sa malim povećanjem rizika od malformacija mišićno-koštanog sistema, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg flukonazola, u poređenju sa ženama lečenim azolima za topikalnu primenu, kao i približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena lečenih kumulativnim dozama flukonazola većim od 450 mg. Podešena vrednost relativnog rizika iznosila je 1,29 (95% interval pouzdanosti od 1,05 do 1,58) kod oralne primene 150 mg flukonazola i 1,98 (95% interval pouzdanosti od 1,23 do 3,17) kod primene flukonazola u dozama većim od 450 mg.

Dostupne epidemiološke studije o srčanim malformacijama pri primeni flukonazola u trudnoći pružaju nedosledne rezultate. Međutim, metaanaliza 5 opservacionih studija koje obuhvataju nekoliko hiljada trudnica izloženih flukonazolu u prvom trimestru pokazuje povećanje rizika od srčanih malformacija od 1,8-2 puta u odnosu na nekorišćenje flukonazola i/ili korišćenje azola za topikalnu primenu.

Pre ostajanja u drugom stanju, preporučuje se da prođe period od približno nedelju dana (što je jednako 5-6 poluvremena eliminacije) nakon primene jedne doze ili okončanja terapijskog režima sa više doza (videti odeljak 5.2).

U izveštajima o slučajevima opisan je obrazac urođenih mana kod novorođenčadi čije su majke primale visoke doze (400 do 800 mg/dan) flukonazola u trudnoći tokom 3 meseca ili duže za lečenje kokcidioidomikoza. Urođene mane primećene kod ove novorođenčadi obuhvataju brachicefaliju, displaziju ušiju, uvećane prednje fontanele, patološku zakrivljenost femura i radio-humeralnu sinostozu. Uzročni odnos između primene flukonazola i ovih urođenih mana nije jasno utvrđen.

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

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

Dojenje

Flukonazol prelazi u mleko dojilja i dostiže koncentracije slične onima u plazmi (videti odeljak 5.2). Dojenje se može nastaviti nakon primene pojedinačne doze od 150 mg flukonazola. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili nakon velike doze flukonazola.

Korist dojenja za razvoj i zdravlje treba uzeti u obzir zajedno s kliničkom potrebom majke za flukonazolom i svim mogućim štetnim dejstvima za odojče zbog ovog leka ili zbog postojeće bolesti majke.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) povezane sa primenom flukonazola (videti odeljak 4.4).

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

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije flukonazolom sa sledećom učestalošću: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaksa	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	
Psihijatrijski poremećaji		Pospanost, nesanica		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj ukusa	Tremor	
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo		
Kardiološki poremećaji			<i>Torsade de pointes</i> (videti odeljak 4.4), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)	
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, mučnina	Konstipacija, dispepsija, gasovi, suvoća usta		
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane koncentracije alanin aminotransferaze	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povećanje	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatocelularna nekroza (videti	

	(videti odeljak 4.4), povećane koncentracije aspartat aminotransferaze (videti odeljak 4.4), povećane koncentracije alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	koncentracije bilirubina (videti odeljak 4.4)	odeljak 4.4), hepatitis (videti odeljak 4.4), hepatocelularno oštećenje (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (videti odeljak 4.4)	Erupcija izazvana lekom* (videti odeljak 4.4), urtikarija (videti odeljak 4.4), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4), <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (videti odeljak 4.4), eksfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mijalgija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, osećaj slabosti, astenija, groznica		

*uključujući reakciju na koži koja se javlja uvek na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (engl. *fixed drug eruption*)

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi predoziranja flukonazolom. Istovremeno su prijavljene halucinacije i paranoidno ponašanje.

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu; derivati triazola.

ATC šifra: J02A C01

Mehanizam dejstva

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

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

Osetljivost *in vitro*

In vitro, flukonazol ispoljava antigljivičnu aktivnost protiv klinički čestih *Candida* vrsta (uključujući *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje smanjenu osetljivost na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentne na flukonazol. Vrednosti MIK i epidemiološka granična vrednost (ECOFF) flukonazola za *C. guilliermondii* su više nego za *C. albicans*.

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

Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

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

Mehanizmi rezistencije

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

Kod *Candida* vrsta koje su obično osjetljive, najčešći mehanizam razvoja rezistencije podrazumeva ciljne enzime azola, koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistencija može biti uzokovana mutacijom, povećanom proizvodnjom enzima, mehanizmima efluksa leka ili stvaranjem kompenzatornih puteva.

Postoje izveštaji o pojavi superinfekcije sa *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osjetljivost (*C. glabrata*) ili su rezistentne na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Takve infekcije mogu zahtevati drugu antigljivičnu terapijsku opciju.

Mehanizmi rezistencije nisu potpuno razjašnjeni kod nekih prirodno rezistentnih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) *Candida* vrsta.

Granične vrednosti (prema EUCAST)

Na osnovu analize farmakokinetičko/farmakodinamskih (PK/PD) podataka, osjetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti – Podkomitet za ispitivanje antigljivične osjetljivosti) je odredio granične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) □ version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, valid from 2020-02-04). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIK distribucije za specifične vrste, i granične vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje su najčešći uzročnici infekcija kod ljudi. Ove granične vrednosti su date u dolenađenoj tabeli:

Antimikotik	Granične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>) u mg/L						Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = osjetljiv (engl. *susceptible*), R = rezistentan

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

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

* = Čitava vrsta *C. glabrata* je u I kategoriji. Vrednosti MIK kod vrste *C. glabrata* treba protumačiti kao „rezistentan“ kada su one iznad 16 mg/L. Osjetljiva kategorija (≤0,001 mg/L) data je kako bi se izbeglo pogrešno klasifikovanje „I“ sojeva kao „S“ sojeva. I – osjetljiv, uz povećanu izloženost: mikoorganizam se kategoriše kao „osjetljiv, uz povećanu izloženost“ kada postoji velika verovatnoća uspešnosti terapije ako se izloženost agensu poveća prilagođavanjem doznog režima ili koncentracije na mestu infekcije.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Flukonazol se dobro resorbuje nakon oralne primene, a postignute koncentracije leka u plazmi (i sistemska biološka raspoloživost) iznose preko 90% od koncentracija koje se postižu nakon intravenske primene. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na resorpciju nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi u stanju gladovanja postižu se 0,5 do 1,5 sati po uzimanju doze. Koncentracije leka u plazmi su proporcionalne primenjenoj dozi. Od koncentracija koje se postižu u stanju ravnoteže, 90% se dostigne za 4 do 5 dana svakodnevnom primenom jedne doze. Primenom udarne doze (prvog dana) koja je dvostruko veća

od uobičajene dnevne doze, omogućava se da koncentracije leka u plazmi dostignu približno 90% ravnotežne koncentracije do drugog dana.

Distribucija

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

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

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

Koncentracija flukonazola u noktima posle 4 meseca od uzimanja doze od 150 mg jednom nedeljno, iznosila je 4,05 mikrogram/g u zdravim i 1,8 mikrogram/g u obolelim noktima. Štaviše, merljive koncentracije flukonazola nalažene su u uzorcima noktiju 6 meseci po prekidu terapije.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Dugo poluvreme eliminacije iz plazme daje osnov za terapiju jednom dozom u slučajevima vaginalne kandidijaze, a jednom dnevno i jednom nedeljno u drugim indikacijama.

Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

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

Farmakokinetika tokom dojenja

U ispitivanju farmakokinetike kod deset dojilja koje su privremeno ili trajno prestale da doje svoju odojčad, procenjivala se koncentracija flukonazola u plazmi i majčinom mleku tokom 48 sati nakon jedne doze flukonazola od 150 mg. Flukonazol je otkriven u majčinom mleku u prosečnoj koncentraciji od otprilike 98% u odnosu na koncentracije u majčinoj plazmi. Srednja vrednost koncentracije u majčinom mleku 5,2 sata nakon uzimanja doze bila je 2,61 mg/L. Dnevna doza flukonazola iz majčinog mleka, procenjena na temelju srednjih vrednosti koncentracija u mleku, iznosi za odojče 0,39 mg/kg/dan (uz pretpostavku da je prosečna konzumacija mleka 150 mL/kg/dan), što je otprilike 40% preporučene doze za novorođenčad (uzrasta < 2 nedelje) ili 13% preporučene doze za odojče za kandidijazu sluznice.

Farmakokinetika kod dece

Farmakokinetički podaci procenjivani su za 113 pedijatrijskih pacijenata u 5 kliničkih ispitivanja: 2 ispitivanja sa pojedinačnom dozom, 2 ispitivanja sa višestrukom dozom i jedno ispitivanje kod prevremeno

rođene dece. Podaci iz jednog ispitivanja ne mogu se interpretirati zbog promena u predviđenoj formulaciji tokom ispitivanja. Dodatni podaci bili su dostupni iz *compassionate use* ispitivanja.

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

Iskustvo sa flukonazolom kod novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetička ispitivanja kod prevremeno rođene dece.

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

Farmakokinetika kod starijih osoba

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

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

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

Karcinogenost

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

Mutagenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

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

Neznatno odlaganje početka porođaja zabeleženo je pri oralnoj dozi od 20 mg/kg, a distocija i produženje porođaja zabeleženi kod nekolicine ženki pri intravenskim dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg. Poremećaj porođaja se manifestovao kao neznatan porast broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenje neonatalnog preživljavanja pri ovom rasponu doza. Ova dejstva na porođaj su u skladu sa specifičnim dejstvom velikih doza flukonazola na smanjenje nivoa estrogena. Ovakva hormonska promena nije zapažena kod žena lečenih flukonazolom (videti odeljak 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

upotrebiti odmah. Videti odeljak 6.6.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: za smeše sa rastvorima navedenim u odeljku 6.6, pokazana je fizičko-hemijska stabilnost u toku 72 sata na temperaturi 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon razblaživanja. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Fluconazole B. Braun, rastvor za infuziju, 10 x 100 mL, (2 mg/mL):
Unutrašnje pakovanje leka je kontejner od polietilena niske gustine (LDPE) Ecoflac plus sa Twin cap zatvaračem.
Spoljašnje pakovanje leka je kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kontejnera sa po 100 mL rastvora i Uputstvo za lek.

Fluconazole B. Braun, rastvor za infuziju, 10 x 200 mL, (2 mg/mL):

Unutrašnje pakovanje leka je kontejner od polietilena niske gustine (LDPE) Ecoflac plus sa Twin cap zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje leka je kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kontejnera sa po 200 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Nakon upotrebe, odbacite kontejner i neiskorišćeni rastvor. Ne povezujte ponovo delimično upotrebljene kontejnere.

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

Lek treba vizuelno ispitati na prisustvo čestica i obezbojenje pre primene. Koristiti samo rastvore bez čestica. Ne koristite ako je kontejner oštećen.

Ne povezujte kontejner jedan na drugi. Takva upotreba može izazvati vazdušnu emboliju usled ostataka vazduha povučenog iz primarnog kontejnera pre nego što se završi primena iz sekundarnog kontejnera.

Rastvor treba primeniti sa sterilnim infuzionim setom i aseptičnom tehnikom. Infuzioni set treba ispuniti rastvorom kako bi se izbegao prodor vazduha u sistem.

Lek Fluconazole B. Braun, 2 mg/mL treba da se primeni intravenskom infuzijom, brzinom koja nije veća od 10 mL/min.

2Lek Fluconazole B. Braun, 2 mg/mL je kompatibilan sa sledećim rastvorima:

- a) 20% (200 mg/mL) glukoza rastvor za infuziju
- b) Ringerov rastvor za infuziju
- c) Hartmanov rastvor
- d) 20 mEq/L kalijum-hlorid u 5% (50 mg/mL) rastvoru glukoze
- e) Natrijum-bikarbonat 8,4% (84 mg/mL) rastvor za infuziju
- f) Natrijum-hlorid 0,9% (9 mg/mL) rastvor za infuziju
- g) Sterofundin ISO rastvor za infuziju

Flukonazol može da se primeni kroz postojeću liniju sa gorenavedenim rastvorima. Iako specifične inkompatibilije nisu zabeležene, mešanje sa drugim lekovima pre primene se ne preporučuje.

7. NOSILAC DOZVOLE

B. BRAUN ADRIA RSRB D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11g

Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Fluconazole B. Braun, rastvor za infuziju, 10 x 100 mL, (2 mg/mL): 000067026 2024

Fluconazole B. Braun, rastvor za infuziju, 10 x 200 mL, (2 mg/mL): 000067305 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.07.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.