

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Diflucan<sup>®</sup>, 2 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: flukonazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola.

Jedna bočica sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 9 mg natrijum-hlorida (ekvivalentno 0,154 mmol natrijuma) (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih onečišćenja.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Diflucan je indikovano za lečenje gljivičnih infekcija navedenih u nastavku (videti odeljak 5.1).

Lek Diflucan je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak 4.4)
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak 4.4)
- Invazivne kandidijaze
- Mukozne kandidijaze, uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (zapaljenje zbog korišćenja zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Lek Diflucan je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Recidiva kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa velikim rizikom od recidiva
- Recidiva orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik od pojave relapsa
- Infekcija 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 (videti odeljak 5.1)).

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

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

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

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

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

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

### Odrasli

<b>Indikacije</b>		<b>Doziranje</b>	<b>Trajanje terapije</b>
<b>Kriptokokoza</b>	Terapija kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg prvog dana  Naredne doze: 200 mg do 400 mg jednom dnevno	Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza može se povećati na 800 mg.
	Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod pacijenata pod velikim rizikom od recidiva	200 mg jednom dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije sa 200mg dnevno.
<b>Kokcidioidomikoza</b>		200 mg do 400 mg jednom dnevno	11 meseci do 24 meseca ili duže, u zavisnosti od pacijenta.  800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica
<b>Invazivna kandidijaza</b>		Udarna doza: 800 mg prvog dana  Naredne doze: 400 mg jednom dnevno	Uglavnom, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju iznosi 2 nedelje nakon prvog negativnog rezultata kulture krvi i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.

<b>Terapija mukozne kandidijaze</b>	Orofaringealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana  Naredne doze: 100 mg do 200 mg jednom dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji).  Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg prvog dana  Naredne doze: 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 kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Kandidurija	200 mg do 400 mg jednom dnevno	7 do 21 dan. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom imunskog sistema.
	Hronična atrofična kandidijaza	50 mg jednom dnevno	14 dana
	Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jednom dnevno	Do 28 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije, kompromitovanog imunskog sistema i postojeće infekcije.
<b>Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod HIV zaraženih pacijenata koji imaju veliki rizik od pojave relapsa</b>	Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
	Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jednom dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom.
<b>Profilaksa infekcije kandidom</b>		200 mg do 400 mg jednom dnevno	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila premaši 1000 ćelija po mm <sup>3</sup> .

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

<b>Klirens kreatinina (mL/min)</b>	<b>Procenat preporučene doze</b>
>50	100%
≤50 (bez hemodijalize)	50%
Hemodijaliza	100% nakon svake hemodijalize

Pacijenti koji su

na hemodijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake hemodijalize. Danima kada nisu na dijalizi, pacijenti treba da prime smanjenu dozu koja je u skladu sa njihovim klirensom kreatinina.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Pedijatrijska populacija*

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

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

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega videti doziranje pod "Oštećenje funkcije bubrega". Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji sa insuficijencijom bubrega (za upotrebu kod novorođenčadi rođene u terminu, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega videti niže navedene informacije u odeljku "Novorođenčad rođena u terminu").

### *Odojčad i deca (uzrasta od 28 dana do 11 godina):*

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

### *Adolescenti (uzrast od 12 do 17 godina):*

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

Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):

Izlučivanje flukonazola kod novorođenčadi je sporo. Postoji malo farmakokinetičkih podataka 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 i decu treba primeniti na svaka 72 sata.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 sata.
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svakih 48 sati.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 sati.

#### Način primene

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

Lekar treba da propiše farmaceutski oblik i jačinu koja najviše odgovara pacijentu, u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i doze. Kapsule flukonazola nisu namenjene za primenu kod odojčadi i male dece. Tečne oralne formulacije flukonazola su pogodnije za primenu u ovoj populaciji.

Intravensku infuziju treba primenjivati brzinom koja ne prelazi 10 mL/min. Flukonazol je rastvoren u 0,9% (9 mg/mL) natrijum-hloridu, tako da svakih 200 mg (bočica od 100 mL) sadrži po 15 mmol Na<sup>+</sup> i 15 mmol Cl<sup>-</sup>. Pošto rastvor flukonazola sadrži natrijum-hlorid, kod pacijenata kod kojih je ograničen unos natrijuma ili tečnosti, treba voditi računa o brzini primene infuzije.

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Tinea capitis*

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

#### Kriptokokoza

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji kriptokokoze druge lokalizacije (npr. plućna i kožna kriptokokoza) su ograničeni, zbog čega se ne mogu dati preporuke o doziranju.

#### Duboke endemske mikoze

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

#### Renalni sistem

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

#### Insuficijencija nadbubrežnih žlezda

Poznato je da primena ketokonazola dovodi do insuficijencije nadbubrežnih žlezda, i iako se retko javlja, može biti primenljivo i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežnih žlezda, koja se javlja prilikom istovremene primene flukonazola i prednizona opisana je u odeljku 4.5 u podnaslovu „**Uticao flukonazola na druge lekove**“.

#### Hepatobilijarni sistem

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

Lek Diflucan je povezan sa retkim slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, prvenstveno 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 prekidu terapije.

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

Pacijente treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljan uticaj leka na jetru (značajna astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah obustaviti, a pacijent treba da se javi lekaru.

#### Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, su bili povezani sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol dovodi do produžetka QT intervala inhibicijom ispravljajućih kalijumskih kanala (engl. *Rectifier Potassium Channel current, I<sub>Kr</sub>*). Efekat produžetka QT intervala koji je izazvan drugim lekovima (kao što je amiodaron) može biti potenciran inhibicijom citohroma P450 (CYP) 3A4. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su primali lek Diflucan. Ovi slučajevi uključivali su teško obolele pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što je strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena. Pacijenti sa hipokalemijom i uznapredovalom srčanom insuficijencijom imaju povećan rizik od razvoja životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

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

#### Halofantrin

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

#### Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvijali ekfolijativne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza tokom terapije flukonazolom. 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 imaju pojačanu sklonost ka razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenta sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako se kod pacijenata sa invazivnom/sistemskom gljivičnom infekcijom

razvije osip, treba ih pažljivo pratiti i prekinuti terapiju flukonazolom u slučaju pojave buloznih lezija ili eritema multiforme.

#### Preosetljivost

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

#### Citohrom P450

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

#### Terfenadin

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

#### 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.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 88,5 mg natrijuma u 25 mL, što odgovara 4,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle.

Maksimalna dnevna doza ovog leka odgovara 71% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama SZO.

Smatra se da lek Diflucan, 2 mg/mL, rastvor za infuziju ima veliki sadržaj natrijuma. Ovo treba uzeti u obzir prilikom primene kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

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

Terfenadin: ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posledica produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili većoj značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i većim sa terfenadinom (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 smanjiti klirens astemizola. Kao rezultat toga, povećane koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i astemizola (videti odeljak 4.3).

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

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

Eritromicin: istovremena primena flukonazola i eritromicina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsades de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Kontaindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (videti odeljak 4.3).

#### Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

Halofantrin: flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP 3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženi QT interval, *torsades de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

#### Istovremena primena koja zahteva oprez:

Amjodaron: istovremena primena flukonazola i amjodarona može dovesti do produženja QT intervala. Potreban je oprez ukoliko je istovremena primena flukonazola i amjodarona neophodna, naročito ako se primenjuju velike doze flukonazola (800 mg).

#### Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagodavanje doze:

##### Uticaj drugih lekova na flukonazol

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

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

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

##### Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je umereni inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i 3A4. Takođe, flukonazol je snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povećanja koncentracija u plazmi drugih supstanci koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom. Stoga, ove kombinacije potrebno je primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola na inhibiciju enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 4.3).



Alfentanil: tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma/kg) kod zdravih dobrovoljaca, vrednosti  $PIK_{10}$  alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagođavanje doze alfentanila može biti potrebno.

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

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

Antikoagulansi: tokom postmarketinškog iskustva, kao i kod ostalih azola koji deluju antifungalno, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol 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. Ponekad može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkog dejstva), tj. midazolam, triazolam: nakon oralne primene midazolama, flukonazol je doveo do znatnog povećanja koncentracije midazolama i njegovog psihomotornog dejstva. Istovremena oralna primena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama dovela je do povećanja vrednosti  $PIK$  midazolama 3,7 puta i poluvremena eliminacije 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno, primenjen istovremeno sa 0,25 mg triazolama, oralno, povećao je vrednost  $PIK$  triazolama 4,4 puta, a poluvreme eliminacije 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 na odgovarajući način pratiti.

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 ima potencijal da dovede 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 vrednosti bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz pojačan oprez zbog rizika od povećanja vrednosti 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 neophodno.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: rizik od miopatije i rabdomiolize raste (dozno zavisno) kada se flukonazol primenjuje istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin (smanjen hepatski metabolizam statina).

Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti vrednost 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 neophodna primena manjih doza inhibitora HMG-CoA reduktaze, u skladu sa preprukama datim u sažetku karakteristika leka za statine.

Ibrutinib: umereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećaju koncentracije ibrutiniba u plazmi i mogu da povećaju rizik od toksičnih efekata. Ukoliko se ne može izbeći ova kombinacija, potrebno je smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jednom dnevno (dve kapsule) tokom upotrebe inhibitora, i obezbediti pažljivo kliničko praćenje.

Ivakaftor (primenjen samostalno ili u kombinaciji sa lekovima iz iste terapijske grupe): prilikom istovremene primene sa ivakaftorom, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), izloženost ivakaftoru je povećana 3 puta, a izloženost hidrosimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Neophodno je smanjenje doze ivakaftora (primenjenog samostalno ili u kombinaciji), u skladu sa preprukama datim u sažetku karakteristika leka za ivakaftor (primenjen samostalno ili u kombinaciji).

Olaparib: umereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećavaju koncentraciju olapariba u plazmi; istovremena upotreba ova dva leka se ne preporučuje. Ukoliko se ova kombinacija ne može izbeći, treba ograničiti dozu olapariba na 200 mg dva puta dnevno.

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

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

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

Sirolimus: flukonazol povećava koncentracije sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se zbog inhibicije metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija može se primenjivati uz 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 uočene značajne farmakokinetičke promene. Povećanje koncentracije takrolimusa povezano je sa slučajevima nefrotoksičnosti. Dozu oralno primenjenog takrolimusa potrebno je smanjiti u zavisnosti od njegove koncentracije.

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

Lurasidon: umereni inhibitori CYP3A4 (kao što je flukonazol) mogu povećati koncentraciju lurasidona u plazmi. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, dozu lurasidona treba smanjiti u skladu sa preprukama datim u sažetku karakteristika leka za lurasidon.

Metadon: flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti neophodno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi:  $C_{max}$  flurbiprofena se povećala za 23% a vrednost PIK za 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 drugim 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. Prilagodavanje 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 vrednosti  $PIK_{24}$  fenitoina za 75% i  $C_{min}$  za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti koncentraciju fenitoina u serumu da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

Prednizon: objavljen je izveštaj o slučaju da se kod jednog pacijenta sa transplantacijom jetre, lečenog prednizonom, 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 uočavanja moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

Rifabutin: flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja vrednosti  $PIK$  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 vrednost  $PIK$  sakvinavira za 50% i  $C_{max}$  za 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirirom nije ispitivana i možda je treba detaljnije ispitati. Prilagodavanje doze sakvinavira može biti neophodno.

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

Teofilin: u jednom placebo-kontrolisanom ispitivanju interakcije, primena 200 mg flukonazola tokom 14 dana dovela je do 18% smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme. Pacijente koji primaju velike doze teofilina ili koji su inače izloženi velikom riziku od toksičnosti teofilina treba pratiti ako istovremeno uzimaju i flukonazol da bi se uočili znaci toksičnosti teofilina. Ako se znaci toksičnosti razviju, terapiju treba podesiti na odgovarajući način.

Tofacitinb: izloženost tofacitinibu se povećava kada se tofacitinib primenjuje istovremeno sa lekovima koji dovode do umerene inhibicije enzima CYP3A4 i snažne inhibicije enzima CYP2C19 (npr. flukonazol). Zbog toga se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg jednom dnevno prilikom istovremene primene sa ovim lekovima.

Tolvaptan: izloženost tolvaptanu se značajno povećava (vrednost  $PIK$  za 200%;  $C_{max}$  za 80%) kada se tolvaptan, koji je CYP3A4 supstrat, primenjuje istovremeno sa flukonazolom, koji je umereni CYP3A4 inhibitor, uz rizik od značajno povećanih neželjenih reakcija (posebno značajne diureze, dehidracije i akutne bubrežne insuficijencije). U slučaju istovremene primene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema uputstvu navedenom u odobrenom sažetku karakteristika ovog leka, a pacijenta treba pažljivo pratiti radi uočavanja bilo koje neželjene reakcije povezane sa primenom tolvaptana.

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 *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 oralna primena vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralna primena 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  $C_{max}$  vorikonazola za prosečno 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%) i vrednosti PIK za 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: flukonazol povećava  $C_{max}$  zidovudina za 84% i vrednosti PIK za 74%, zbog smanjenja klirensa oralno primenjenog zidovudina za približno 45%. Takođe, poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za približno 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 sprovedenom kod 18 zdravih dobrovoljaca procenjivan je uticaj jedne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jedne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

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

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

##### Trudnoća

U jednoj opservacionoj studiji je pokazano da postoji povećan rizik od spontanog pobačaja kod žena lečenih flukonazolom tokom prvog trimestra trudnoće.

Podaci dobijeni kod nekoliko hiljada trudnica koje su lečene kumulativnim dozama od  $\leq 150$  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  $\leq 450$  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.

Postoje izveštaji o višestrukim kongenitalnim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju uha, gigantsku anteriornu fontanelu, femoralnu anteverziju i radio-humeralnu sinostozu) kod odojčadi čije su majke lečene najmanje tri ili više meseci sa velikim dozama (400-800 mg dnevno) flukonazola zbog kokcidioidomikoze. Veza između primene flukonazola i ovih događaja nije jasna.

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

Pre nego što pacijentkinja zatrudni, potrebno je obezbediti period od oko nedelju dana bez primene leka (tzv. *washout* period odnosno period eliminacije leka iz organizma, koji odgovara 5-6 poluvremena eliminacije) nakon pojedinačne doze ili prekida terapije flukonazolom (videti odeljak 5.2).

Flukonazol u standardnim dozama i kratkoročnim 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 majčino mleko 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. Treba uzeti u obzir povoljan uticaj dojenja na mentalni razvoj i zdravlje deteta, korist od terapije lekom Diflucan za majku, kao i moguće neželjene efekte leka Diflucan ili primarnog stanja majke na dete.

#### 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 Diflucan na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na potencijalnu pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak 4.8) dok uzimaju lek Diflucan 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 (učestalost  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, bol u stomaku, dijareja, mučnina, povraćanje, povećanje vrednosti alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze i alkalne-fosfataze u krvi, kao i osip.

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

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaksa	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija	

<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Pospanost, nesanica		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj ukusa	Tremor	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Vertigo		
<b>Kardiološki poremećaji</b>			<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak 4.4), produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, mučnina	Konstipacija, dispepsija, gasovi, suva usta		
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povećana vrednost alanin aminotranferaze (videti odeljak 4.4), Povećana vrednost aspartat aminotranferaze (videti odeljak 4.4), povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak 4.4)	Holestaza (videti odeljak 4.4), žutica (videti odeljak 4.4), povećana vrednost bilirubina (videti odeljak 4.4)	Insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatocelularna nekroza (videti odeljak 4.4), hepatitis (videti odeljak 4.4), hepatocelularno oštećenje (videti odeljak 4.4)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip (videti odeljak 4.4)	Promena na koži izazvana lekom* (videti odeljak 4.4), urtikarija (videti odeljak 4.4), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.4), <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> (videti odeljak 4.4), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (videti odeljak 4.4), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i> )
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Mijalgija		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		Zamor, slabost, astenija, groznica		

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

#### Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih u 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Zabeleženi su slučajevi predoziranja lekom Diflucan. Istovremeno su zabeležene 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 dijaliza smanjuje koncentracije u plazmi za oko 50%.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antimikotici za sistemsku primenu; derivati triazola

**ATC šifra:** J02AC01

#### Mehanizam dejstva

Flukonazol je antimikotik iz grupe triazola. Njegovo primarno dejstvo je inhibicija demetilacije 14-alfa lanosterola preko glivičnog citohroma P-450, esencijalnog koraka u biosintezi gljivičnog ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola u ćelijskoj membrani gljivica i može biti odgovorno za antigljivično dejstvo 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 vrednosti endogenih steroida ili na odgovor stimulisan ACTH kod zdravih dobrovoljaca muškog pola. Ispitivanja interakcije sa antipirinom ukazuju da pojedinačne ili višestruke doze flukonazola od 50 mg ne utiču na njegov metabolizam.

#### Osetljivost *in vitro*

*In vitro*, flukonazol ispoljava antigljivičnu aktivnost protiv 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. Minimalna inhibitorna koncentracija (engl. *minimal inhibitory concentration*, MIC) i epidemiološka granična vrednost (engl. *epidemiological cut-off value*, ECOFF) flukonazola za *C. Gilliermondii* su veće nego za *C. albicans*.

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

#### Farmakokinetičko/farmakodinamski odnos

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

#### Mehanizmi rezistencije

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

Kod obično osetljivih vrsta *Candida* mehanizam razvoja rezistencije koji se najčešće javlja, uključuje ciljne enzime azola, koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistencija može biti uzrokovana mutacijom, povećanom proizvodnjom enzima, mehanizmima izbacivanja leka (eng. *drug efflux*) ili razvojem kompezatornih puteva.

Postoje izveštaji o pojavi superinfekcije sa *Candida* vrstama koje nisu *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osetljivost (*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 vrsta *Candida* koje su u suštini rezistentne (*C. krusei*) ili su novonastale (*C. auris*).

#### EUCAST granične vrednosti

Na osnovu analize farmakokinetičko/farmakodinamskih (PK/PD) podataka, osetljivosti *in vitro* i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti – podkomitet za ispitivanje antigljivične osetljivosti– engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) je odredio granične vrednosti za flukonazol za *Candida* vrste (*EUCAST Fluconazole rational document (2020) – version 3; Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti, antigljivičnih agenasa, tablice sa graničnim vrednostima za tumačenje MIC, verzija 10.0, od 04.02.2020.*). One su podeljene u granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom; koje su određene uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC distribucije za specifične vrste, i granične vrednosti koje su povezane sa vrstom, za one vrste koje se najčešće vezuju za infekciju kod ljudi. Ove granične vrednosti su date u sledećoj tabeli:

Antimikotik	Granične vrednosti povezane sa vrstom (S≤/R>) u mg/L						Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom <sup>A</sup> S≤/R> u mg/L
	<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=osetljiv, R=rezistentan

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

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



\*= Cela vrsta *C. glabrata* je u kategoriji I. MIC iznad 16 mg/L za *C. glabrata* treba tumačiti kao rezistentan. Osetljiva kategorija ( $\leq 0,001$  mg/L) je uvedena da bi se jednostavno izbegla pogrešna klasifikacija „I“ sojeva kao „S“ sojeva. I - Osetljiv, povećana izloženost: Mikroorganizam je kategorizovan kao osetljiv, a povećana izloženost se odnosi na veliku verovatnoću terapijskog uspeha, kada se izloženost agensu povećava prilagođavanjem režima doziranja ili njegovom koncentracijom na mestu infekcije.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

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

### Resorpcija

Flukonazol se dobro resorbuje nakon oralne primene, a postignute koncentracije leka u plazmi (i sistemska biološka raspoloživost) iznose preko 90% od koncentracija koji se postižu nakon intravenske primene. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na resorpciju nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi nakon uzimanja natašte 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 višestrukom primenom doze jednom dnevno. 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 dostiže približno ukupnu količinu 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 ekrimnom znoju. Flukonazol se nagomilava u *stratum corneum*-u. Pri dozama od 50 mg jednom dnevno, koncentracija flukonazola posle 12 dana iznosila je 73 mikrograma/g, a 7 dana po obustavljanju terapije koncentracija je i dalje bila 5,8 mikrograma/g. Pri doziranju 150 mg jednom nedeljno, koncentracija flukonazola u *stratum corneum*-u sedmog dana iznosila je 23,4 mikrograma/g, a 7 dana po drugoj dozi bila je i dalje 7,1 mikrograma/g.

Koncentracija flukonazola u noktima posle 4 meseca uzimanja 150 mg jednom nedeljno iznosila je 4,05 mikrograma/g u zdravim i 1,8 mikrograma/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 CYP2C9 i CYP3A4 (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% unete doze u obliku nepromenjenog leka. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema podataka o metabolitima u cirkulaciji.

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

### Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (brzina glomerularne filtracije, GFR < 20 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 u toku dojenja

U farmakokinetičkoj studiji koja je sprovedena kod 10 žena u fazi laktacije a koje su trenutno ili trajno prekinule sa dojenjem odojčadi, procenjavana je koncentracija flukonazola u plazmi i majčinom mleku tokom 48 sati nakon primene pojedinačne doze leka Diflucan od 150 mg. Flukonazol je identifikovan u majčinom mleku u prosečnoj koncentraciji koja je iznosila približno 98% koncentracije u plazmi majke. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u majčinom mleku 5,2 sata nakon primene doze je bila 2,61 mg/mL. Procenjena dnevna doza flukonazola kod odojčadi koja potiče iz majčinog mleka (pod pretpostavkom da je srednja vrednost unosa mleka 150/mL/kg/dan) je 0,39 mg/kg/dan, na osnovu srednje vrednosti maksimalne koncentracije u mleku, što je približno 40% preporučene doze za novorođenče (uzrasta <2 nedelje) ili 13% preporučene doze za odojče kod mukozne kandidijaze.

#### Farmakokinetika kod dece

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

Nakon primene 2-8 mg/kg flukonazola deci uzrasta od 9 meseci do 15 godina, izmeren je PIK od oko 38 mikrograma·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 880 mL/kg nakon višestrukih doza. Duže poluvreme eliminacije flukonazola iz plazme od oko 24 sata zabeleženo je nakon pojedinačne doze. Ovo je uporedivo sa poluvremenom eliminacije flukonazola nakon pojedinačne primene 3 mg/kg i.v. 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. Srednja vrednost uzrasta u vreme primene prve doze iznosila je 24 sata (raspon od 9 do 36 sati) a prosečna telesna masa na rođenju iznosila je 0,9 kg (raspon od 0,75 do 1,10 kg) za 12 prevremeno rođenih beba prosečne gestacione starosti oko 28 nedelja. Sedam pacijenata je završilo protokol; maksimalno pet intravenskih infuzija flukonazola od 6 mg/kg primenjeno je na svaka 72 sata. Srednja vrednost poluvremena eliminacije u satima iznosila je 74 (raspon od 44-185) prvog dana koja se smanjivala tokom vremena do srednje vrednosti od 53 (raspon od 30-131) sedmog dana i 47 (raspon od 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krive (mikrogram·h/mL) iznosila je 271 (raspon od 173-385) prvog dana i rasla je do srednje vrednosti od 490 (raspon od 292-734) sedmog dana, a zatim opadala do srednje vrednosti od 360 (raspon 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije (mL/kg) iznosio je 1183 (raspon od 1070-1470) prvog dana i rastao tokom vremena do srednje vrednosti od 1184 (raspon od 510-2130) sedmog dana i 1328 (raspon od 1040-1680) trinaestog dana.

#### Farmakokinetika kod starijih osoba

Farmakokinetičko ispitivanje sprovedeno je kod 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 mikrograma/mL i javila se 1,3 sata nakon primene doze. Srednja vrednost PIK iznosila je  $76,4 \pm 20,3$  mikrograma·h/mL, a srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije iznosila je 46,2 sata. Ove vrednosti farmakokinetičkih parametara veće su od analognih vrednosti zabeleženih kod zdravih mladih dobrovoljaca muškog pola. Istovremena primena diuretika nije značajno menjala vrednosti 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u pretkliničkim 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 primali oralno tokom 24 meseca doze od 2,5; 5 ili 10 mg/kg/dan (približno 2-7 puta većim od preporučenih doza za ljude). Pacovi muškog pola koji su primali doze 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 i ženskog pola koji su primali oralno dnevne doze od 5, 10 ili 20 mg/kg ili parenteralne doze 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 i poremećaji fetusa uključujući talasasta rebra, rasep nepca i poremećaj kranio-facijalne osifikacije.

Neznatno odlaganje porođaja zabeleženo je pri dozi od 20 mg/kg oralno, a distocija i produženje porođaja zabeleženi su kod nekolicine ženki pri primeni doza od 20 mg/kg i 40 mg/kg intravenski. Poremećaj porođaja se manifestovao kao neznatno povećanje broja mrtvorodenih mladunaca i smanjenje neonatalnog preživljavanja pri ovim doznim nivoima. Dejstvo na porođaj je u skladu sa specifičnim dejstvom velikih doza flukonazola na smanjenje vrednosti 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  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

### 6.2. Inkompatibilnost

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

### 6.3. Rok upotrebe

Pet (5) godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaživanja: upotrebiti odmah.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zamrzavati.

Ovaj proizvod je za jednokratnu primenu. Jednom otvoren, neiskorišćen rastvor treba odbaciti.

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

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/razblaživanja videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Bočica zapremine 100 mL od bezbojnog stakla tip I, sa zatvaračem od halobutil gume, aluminijumskom zaštitnom kapicom i *flip-off* poklopcem od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 100 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)**

Diflucan rastvor za infuziju je kompatibilan sa sledećim rastvorima:

- a) Glukoza 5% i 20%
- b) Ringerov rastvor
- c) Hartmanov rastvor
- d) Rastvor kalijum-hlorida u glukozi
- e) Natrijum-bikarbonat 4,2% i 5%
- f) Aminoazin 3,5%
- g) Natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%)
- h) Dialaflex (6,36% rastvor za intraperitonealnu dijalizu)

Flukonazol se može primeniti putem infuzionog sistema sa jednim od gore navedenih rastvora. Iako nisu zabeležene specifične inkompatibilnosti, ne preporučuje se mešanje sa bilo kojim drugim lekom pre infuzije.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

Rastvaranje treba obaviti pod aseptičnim uslovima. Pre upotrebe treba vizuelno pregledati da li u rastvoru postoje čestice ili promena boje. Rastvor treba upotrebiti samo ukoliko je bistar i bez prisutnih čestica.

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03338-21-001

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

Datum prve dozvole: 20.07.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.08.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2022.

Napomena: Ovaj sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00120-2022-8-003 od 12.09.2022.