

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FUNZOL 50 mg kapsule, tvrde
FUNZOL 100 mg kapsule, tvrde
FUNZOL 150 mg kapsule, tvrde
flukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna FUNZOL 50 mg kapsula, tvrda sadrži: flukonazola 50 mg.
Jedna FUNZOL 100 mg kapsula, tvrda sadrži: flukonazola 100 mg.
Jedna FUNZOL 150 mg kapsula, tvrda sadrži: flukonazola 150 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

FUNZOL 50 mg kapsule, tvrde su cilindrične, tvrde želatinske kapsule, sastavljene od tijela i kapice. Tijelo kapsule je mat bijele boje. Kapica kapsule je prozirno plave boje. Veličina kapsule: 3. Sadržaj kapsule je granulat bijele boje.

FUNZOL 100 mg kapsule, tvrde su cilindrične, tvrde želatinske kapsule, sastavljene od tijela i kapice. Tijelo kapsule je mat bijele boje. Kapica kapsule je mat plave boje. Veličina kapsule: 2. Sadržaj kapsule je granulat bijele boje.

FUNZOL 150 mg kapsule, tvrde su cilindrične, tvrde želatinske kapsule, sastavljene od tijela i kapice. Tijelo i kapica kapsule su prozirno plave boje. Veličina kapsule: 1. Sadržaj kapsule je granulat bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

FUNZOL je indiciran u sljedećim gljivičnim infekcijama (vidjeti dio 5.1.).

FUNZOL je u odraslih indiciran za liječenje:

- Kriptokoknog meningitisa (vidjeti dio 4.4.);
- Kokcidioidomikoze (vidjeti dio 4.4.);
- Invazivne kandidijaze;
- Kandidijaze sluznica, uključujući orofaringealnu i ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu;
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (povezane sa zubnim protezama), ako zubna higijena ili topikalni tretman nisu dovoljni;
- Vaginalne kandidijaze, akutne ili rekurentne, kada lokalna terapija nije prikladna;
- Kandidnog balanitisa, kada lokalna terapija nije prikladna;
- Dermatomikoze, uključujući i *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* i dermalne *kandidne* infekcije, kada je indicirano sistemsko liječenje;
- Infekcije *tinea unguinum* (onihomikoza), kada se drugi lijekovi ne smatraju odgovarajućim.

FUNZOL je u odraslih indiciran za profilaksu:

- Relapsa kriptokoknog meningitisa, u pacijenata s visokim rizikom od recidiva;
- Relapsa orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze, u pacijenata inficiranih HIV-om u kojih postoji visoki rizik od relapsa;
- Rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više epizoda godišnje), u svrhu smanjenja incidence javljanja;
- Kandidnih infekcija u pacijenata s prolongiranom neutropenijom (kao što su pacijenti s hematološkim malignitetima koji primaju hemoterapiju ili pacijenti u toku procedure transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (vidjeti dio 5.1.).

FUNZOL je indiciran u djece uzrasta od 6 do 11 godina, te adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina:

FUNZOL se primjenjuje za liječenje kandidijaze sluznica (orofaringealna, ezofagealna), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa, te za profilaksu kandidnih infekcija u imunokompromitiranih pacijenata. FUNZOL se može primjenjivati kao terapija održavanja, u svrhu prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa u djece s visokim rizikom od rekurentne (povratne) infekcije (vidjeti dio 4.4.).

Liječenje može biti započeto prije nego što su poznati rezultati kultura i drugih laboratorijskih testova. Međutim, čim se nalazi dobiju, antiinfektivnu terapiju treba prilagoditi u skladu s njima.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o adekvatnoj primjeni antifungalnih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje treba uspostaviti na osnovu prirode i ozbiljnosti gljivične infekcije. Liječenje infekcija koje zahtijevaju višestruko doziranje trebalo bi nastaviti, sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neadekvatno vrijeme trajanja liječenja može dovesti do recidiva aktivne infekcije.

Odrasli

Indikacije	Doziranje	Trajanje liječenja	
Kriptokokoza	- Liječenje kriptokoknog meningitisa	Udarna doza: 400 mg, prvog dana Sljedeće doze: 200 mg do 400 mg jedanput na dan	Obično, najmanje 6 do 8 sedmica U slučaju životno-ugrožavajućih infekcija, dnevna doza se može povećati na 800 mg.
	- Terapija održavanja u svrhu prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa, u pacijenata s visokim rizikom od recidiva	200 mg jedanput na dan	Na neodređeno vrijeme, pri dnevnoj dozi od 200 mg
Kokcidiodomikoza	200 mg do 400 mg jedanput na dan	11 mjeseci do 24 mjeseca, ili duže u zavisnosti od pacijenta Doza od 800 mg na dan može se razmotriti za neke infekcije, a posebno za meningealnu bolest.	
Invazivna kandidijaza	Udarna doza: 800 mg, prvog dana Sljedeće doze: 400 mg jedanput na dan	Općenito, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju je 2 sedmice nakon prvog negativnog rezultata krvne kulture i	

			povlačenja znakova i simptoma koji se pripisuju kandidemiji.
Liječenje kandidijaze sluznica	- Orofaringealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg, prvog dana Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg jedanput na dan	7 do 21 dan (dok se ne dođe do remisije orofaringealne kandidijaze). Duži periodi mogu se primijeniti u pacijenata s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sistema.
	- Ezofagealna kandidijaza	Udarna doza: 200 mg do 400 mg, prvog dana Sljedeće doze: 100 mg do 200 mg jedanput na dan	14 do 30 dana (dok se ne dođe do remisije ezofagealne kandidijaze). Duži periodi mogu se primijeniti u pacijenata s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sistema.
	- Kandidurijska	200 mg do 400 mg jedanput na dan	7 do 21 dan Duži periodi mogu se primijeniti u pacijenata s teško kompromitiranom funkcijom imunološkog sistema.
	- Hronična atrofična kandidijaza	50 mg jedanput na dan	14 dana
	- Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg jedanput na dan	Do 28 dana Duži periodi mogu se primijeniti zavisno od težine infekcije ili od već postojeće kompromitiranosti imunološkog sistema i infekcije.
Prevenција relapsa kandidijaze sluznica, u pacijenata inficiranih HIV-om, u kojih postoji visoki rizik od relapsa	- Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jedanput na dan ili 200 mg tri puta sedmično	Na neodređeno vrijeme, u pacijenata s hroničnom supresijom imunološkog sistema.
	- Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg jedanput na dan ili 200 mg tri puta sedmično	Na neodređeno vrijeme, u pacijenata s hroničnom supresijom imunološkog sistema.
Genitalna kandidijaza	- Akutna vaginalna kandidijaza	150 mg	Jedna doza (jednokratno)
	- Kandidni balanitis - Liječenje i profilaksa rekurentne vaginalne kandidijaze (4 ili više)	150 mg svaki treći dan, ukupno 3 doze (dan 1, 4 i 7), nakon	Doza održavanja: 6 mjeseci

	epizoda godišnje)	čega se primjenjuje doza održavanja od 150 mg jedanput sedmično.	
Dermatomikoze	- <i>Tinea pedis</i> - <i>Tinea corporis</i> - <i>Tinea cruris</i> - Kandidne infekcije	150 mg jedanput sedmično ili 50 mg jedanput na dan	2 do 4 sedmice, a za liječenje <i>Tinea pedis</i> može biti potrebno i do 6 sedmica.
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg do 400 mg, jedanput sedmično 50 mg jedanput na dan	1 do 3 sedmice 2 do 4 sedmice
	- <i>Tinea unguium</i> (<i>onihomikoza</i>)	150 mg jedanput sedmično	Liječenje bi trebalo nastaviti sve dok ne dođe do zamjene inficiranog nokta novim (dok ne izraste neinficirani nokat). Ponovno izrastanje noktiju na prstima ruku obično zahtijeva 3 do 6 mjeseci, a na nožnim prstima 6 do 12 mjeseci. Međutim, brzina rasta noktiju može se široko razlikovati među pojedincima, kao i u odnosu na životnu dob. Nakon uspješnog liječenja dugotrajnih, hroničnih infekcija, nokti ponekad ostanu promijenjenog oblika.
Profilaksa kandidnih infekcija u pacijenata s prolongiranom neutropenijom		200 mg do 400 mg jedanput na dan	Liječenje bi trebalo započeti nekoliko dana prije očekivanog početka neutropenije, a nastaviti ga još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila poraste iznad 1.000 ćelija po mm ³

Posebne populacije

Starije osobe

Dozu bi trebalo prilagoditi na osnovu bubrežne funkcije (vidjeti *Bubrežno oštećenje*).

Bubrežno oštećenje

Flukonazol se uglavnom izlučuje putem urina kao nepromijenjena aktivna supstanca. Kod terapije uz primjenu jedne doze (jednokratno), dozu nije potrebno prilagođavati. U pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (uključujući i pedijatrijsku populaciju), koji će primiti višestruke doze flukonazola, trebalo bi primijeniti inicijalnu dozu od 50 mg do 400 mg, temeljem preporučene dnevne doze za određenu indikaciju. Nakon ove inicijalne udarne doze, dnevnu dozu (u skladu s indikacijom) treba odrediti prema sljedećoj tabeli:

Klirens kreatinina (ml/min)	Procent preporučene doze
>50	100%
≤50 (bez hemodijalize)	50%
Hemodijaliza	100% nakon svake hemodijalize

Pacijenti na hemodijalizi trebaju primiti 100% preporučene doze nakon svake hemodijalize, a za vrijeme ne-dijaliznih dana, trebaju primiti reduciranu dozu u skladu s njihovim klirensom kreatinina.

Jetreno oštećenje

Ograničeni podaci su dostupni u pacijenata s jetrenim oštećenjem, stoga flukonazol treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s jetrenom disfunkcijom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Pedijatrijska populacija

Maksimalna doza flukonazola u pedijatrijskoj populaciji ne bi trebala premašiti 400 mg na dan.

Kao što je slučaj i sa sličnim infekcijama u odraslih, trajanje liječenja temelji se na kliničkom i mikološkom odgovoru. FUNZOL se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi.

Za pedijatrijske pacijente s oštećenom bubrežnom funkcijom, vidjeti doziranje u dijelu *Bubrežno oštećenje*. Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji s bubrežnom insuficijencijom.

Djeca uzrasta od 6 godina do 11 godina

Indikacija	Doziranje	Preporuke
- Kandidijaza sluznica	Početna doza: 6 mg/kg Sljedeće doze: 3 mg/kg jedanput na dan	Inicijalna doza može se primijeniti prvog dana, u svrhu bržeg postizanja stabilnih nivoa lijeka.
- Invazivna kandidijaza	Doza: 6 do 12 mg/kg jedanput na dan	Zavisno od težine bolesti
- Kriptokokni meningitis		
- Terapija održavanja u svrhu prevencije relapsa kriptokoknog meningitisa u djece s visokim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg jedanput na dan	Zavisno od težine bolesti
- Profilaksa kandidne infekcije u imunokompromitiranih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg jedanput na dan	Zavisno od stepena i trajanja inducirane neutropenije (vidjeti <i>Doziranje - Odrasli</i>).

Adolescenti (uzrast od 12 do 17 godina)

Zavisno od tjelesne težine i pubertetskog razvoja, propisivač lijeka treba procijeniti koje doziranje (za odrasle ili za djecu) je najprikladnije. Klinički podaci ukazuju da djeca imaju viši klirens flukonazola od klirensa uočenog u odraslih. Doze od 100, 200 i 400 mg u odraslih, odgovaraju dozama od 3, 6 i 12 mg/kg u djece, u svrhu postizanja komparabilne sistemske izloženosti.

Sigurnost i efikasnost za indikaciju genitalna kandidijaza u pedijatrijskoj populaciji još nije utvrđena. Trenutno dostupni sigurnosni podaci za druge pedijatrijske indikacije, opisani su u dijelu 4.8. Ako je liječenje genitalne kandidijaze imperativno u adolescenata (uzrast od 12 do 17 godina), doziranje bi trebalo biti jednako doziranju u odraslih.

Djeca uzrasta do 6 godina

FUNZOL kapsule, tvrde nisu prilagođene za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

Način primjene

FUNZOL kapsule, tvrde se primjenjuju oralno.

Kapsule treba progutati cijele s čašom vode, neovisno od uzimanja hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, srodne azolne supstance, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Temeljem rezultata ispitivanja interakcija kod primjene višestrukih doza, kontraindicirana je istovremena primjena terfenadina u pacijenata koji primjenjuju flukonazol u višestrukim dozama od 400 mg na dan ili većim. U pacijenata koji primaju flukonazol, kontraindicirana je istovremena primjena drugih lijekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metaboliziraju putem citohroma P450 (CYP) 3A4, poput cisaprida, astemizola, pimozida, kinidina i eritromicina (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Tinea capitis

Ispitivana je primjena flukonazola u liječenju *tinea capitis* u djece. Flukonazol se nije pokazao superiornijim u odnosu na grizeofulvin, pri čemu je sveukupna stopa uspješnosti iznosila manje od 20%. Stoga, flukonazol ne bi trebalo primjenjivati u liječenju *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Ograničeni su dokazi o efikasnosti flukonazola u liječenju kriptokokoze drugih područja u organizmu (npr. plućna i kožna kriptokokoza), što onemogućava formiranje preporuka za doziranje.

Duboke endemske mikoze

Ograničeni su dokazi o efikasnosti flukonazola u liječenju drugih oblika endemskih mikoza, poput parakocidiodomikoze, limfokutane sporotrihoze i histoplazmoze, što onemogućava formiranje specifičnih preporuka za doziranje.

Bubrežni sistem

Flukonazol treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s bubrežnom disfunkcijom (vidjeti dio 4.2.).

Adrenalna insuficijencija

Poznato je da ketokonazol uzrokuje adrenalnu insuficijenciju, što može, iako rijetko, biti primjenjivo i za flukonazol. Adrenalna insuficijencija povezana s konkomitantnim liječenjem prednizonom, vidjeti dio 4.5. *Učinak flukonazola na druge lijekove.*

Hepatobilijarni sistem

Flukonazol treba s oprezom primjenjivati u pacijenata s jetrenom disfunkcijom.

Flukonazol je povezan s rijetkim slučajevima ozbiljne jetrene toksičnosti, uključujući i slučajeve s fatalnim ishodom, prvenstveno u pacijenata s već postojećim teškim zdravstvenim stanjima. U slučajevima hepatotoksičnosti vezane uz flukonazol, nije uočena jasna povezanost s ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, spolom ili životnom dobi pacijenta. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom obično je reverzibilna po prestanku terapije.

Pacijenti u kojih dođe do poremećaja jetrenih funkcionalnih testova za vrijeme terapije s flukonazolom, moraju biti pažljivo praćeni na pojavu ozbiljnijeg oštećenja jetre.

Pacijent treba biti informiran o simptomima koji nagovještavaju ozbiljno djelovanje na jetru (značajna astenija, anoreksija, perzistentna mučnina, povraćanje i žutica). Liječenje flukonazolom treba odmah prekinuti, a pacijent se treba posavjetovati sa ljekarom.

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, povezani su s produženjem QT intervala na elektrokardiogramu. Flukonazol uzrokuje produženje QT intervala inhibicijom ionskih struja kalijevih kanala (I_{Kr}).

Produženje QT intervala uzrokovano drugim lijekovima (poput amiodarona), može se povećati inhibicijom citohroma P450 (CYP) 3A4. Tokom postmarketinškog praćenja, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi QT prolongacije i *torsades de pointes* u pacijenata koji su primjenjivali flukonazol. Ovi izvještaji uključivali su i teško bolesne pacijente s multiplim združenim faktorima rizika, poput strukturalne bolesti srca, poremećaja elektrolita i konkomitantnog liječenja, što je sve moglo imati doprinosni učinak. Pacijenti s hipokalijemijom i uznapredovalim zatajenjem srca imaju povećan rizik od pojave po život opasnih ventrikularnih aritmija i *torsades de pointes*.

Flukonazol treba s oprezom primjenjivati u pacijenata s ovim potencijalno proaritmičnim stanjima.

Kontraindicirana je istovremena primjena flukonazola i drugih lijekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metaboliziraju putem citohroma P450 (CYP) 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Halofantrin

Pokazalo se da halofantrin produžava QTc interval pri preporučenoj terapijskoj dozi i da je supstrat za CYP3A4. Istovremena primjena flukonazola i halofantrina se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Dermatološke reakcije

Tokom liječenja flukonazolom, u pacijenata su se rijetko razvijale ekfolijativne kutane reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Pacijenti s AIDS-om skloniji su razvoju teških kutanih reakcija na mnoge lijekove. Ako se u pacijenta koji se liječi zbog površinske gljivične infekcije razvije osip, za kojeg se smatra da se može pripisati flukonazolu, dalju terapiju ovim lijekom treba prekinuti. Ako se u pacijenata s invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama razviju osipi, pacijente treba pažljivo pratiti, a primjenu flukonazola prekinuti ako se razviju bulozne lezije ili multififormni eritem.

Preosjetljivost

Prijavljeni su rijetki slučajevi anafilakse (vidjeti dio 4.3.).

Citohrom P450

Flukonazol je umjereni CYP2C9 i CYP3A4 inhibitor. Flukonazol je i snažan inhibitor CYP2C19. Treba pratiti pacijente koji se liječe s flukonazolom i konkomitantno primaju lijekove uskog terapijskog prozora (raspona podnošljivosti), koji se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.).

Terfenadin

Istovremenu primjenu flukonazola (pri dozama nižim od 400 mg na dan) i terfenadina, treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Kandidijaza

Studije su pokazale povećanu prevalenciju infekcija gljivicama iz roda *Candida*, izuzev *C. albicans*. One su često prirodno rezistentne (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili pokazuju smanjenu osjetljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Takve infekcije mogu zahtijevati alternativnu antifungalnu terapiju, sekundarno nakon neuspješnog liječenja. Zbog toga, propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir prevalenciju rezistencije na flukonazol različitih *Candida* vrsta.

Pomoćne supstance

FUNZOL kapsule, tvrde sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

FUNZOL kapsule, tvrde sadrže manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je konkomitantna primjena flukonazola i sljedećih drugih lijekova:

Cisaprid: prijavljeni su srčani događaji, uključujući i *torsades de pointes*, u pacijenata koji su istovremeno primjenjivali flukonazol i cisaprid. U kontroliranom ispitivanju ustanovljeno je da istovremena primjena 200 mg flukonazola jedanput na dan i 20 mg cisaprida četiri puta na dan uzrokuje značajan porast nivoa cisaprida u plazmi i produženje QTc intervala. Konkomitantno liječenje s cisapridom i flukonazolom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3.).

Terfenadin: zbog pojave ozbiljnih kardijalnih disritmija usljed produženja QTc intervala u pacijenata koji su primjenjivali azolne antifungalne lijekove zajedno s terfenadinom, provedene su studije interakcija. U jednoj studiji u kojoj je flukonazol primjenjivan u dozi od 200 mg na dan, nije uočena prolongacija QTc intervala. U drugoj studiji koja je ispitivala flukonazol u dozama od 400 do 800 mg na dan, uočeni su značajni porasti plazmatskih nivoa terfenadina kada su istovremeno primjenjivane doze flukonazola od 400 mg na dan i veće. Kontraindicirana je kombinirana primjene flukonazola, u dozama od 400 mg na dan ili većim, s terfenadinom (vidjeti dio 4.3.). Potrebno je pažljivo pratiti istovremenu primjenu flukonazola, u dozama ispod 400 mg na dan, i terfenadina.

Astemizol: konkomitantna primjena flukonazola s astemizolom može smanjiti klirens astemizola. Rezultirajuće povećane plazmatske koncentracije astemizola, mogu dovesti do QT prolongacije i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Kontraindicirana je istovremena primjena flukonazola i astemizola (vidjeti dio 4.3.).

Pimozid: iako *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu provedena, konkomitantna primjena flukonazola s pimozidom može rezultirati inhibicijom metabolizma pimozida. Povećane plazmatske koncentracije pimozida mogu dovesti do QT prolongacije i rijetkih slučajeva *torsades de pointes*. Kontraindicirana je istovremena primjena flukonazola i pimozida (vidjeti dio 4.3.).

Kinidin: iako *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu provedena, konkomitantna primjena flukonazola s kinidinom može rezultirati inhibicijom metabolizma kinidina. Primjena kinidina je povezana s QT prolongacijom i rijetkim slučajevima *torsades de pointes*. Kontraindicirana je istovremena primjena flukonazola i kinidina (vidjeti dio 4.3.).

Eritromicin: konkomitantna primjena flukonazola i eritromicina ima potencijal za povećanje rizika od kardiotoksičnosti (produžen QT interval, *torsades de pointes*), a posljedično i od iznenadne srčane smrti. Kontraindicirana je istovremena primjena flukonazola i eritromicina (vidjeti dio 4.3.).

Ne može se preporučiti konkomitantna primjena flukonazola i sljedećih drugih lijekova:

Halofantrin: zbog inhibitornog djelovanja na CYP3A4, flukonazol može povećati plazmatsku koncentraciju halofantrina. Konkomitantna primjena flukonazola i halofantrina ima potencijal za povećanje rizika od kardiotoksičnosti (produžen QT interval, *torsades de pointes*), a posljedično i od iznenadne srčane smrti. Trebalo bi izbjeći ovu kombinaciju lijekova (vidjeti dio 4.4.).

Konkomitantna primjena koja zahtijeva oprez:

Amiodaron: konkomitantna primjena flukonazola s amiodaronom može povećati QT produženje. Stoga, potreban je oprez kada se ova dva lijeka kombiniraju, posebno uz visoke doze flukonazola (800 mg).

Konkomitantna primjena flukonazola i sljedećih drugih lijekova zahtijeva oprez i prilagođavanje doze:

Učinak drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin: konkomitantna primjena flukonazola i rifampicina rezultirala je 25%-tnim smanjenjem AUC-a i 20%-tnim skraćenjem poluživota flukonazola. U pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin, potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

Studije interakcija pokazale su da koadministracija oralnog flukonazola s hranom, cimetidinom, antacidima ili primjena nakon zračenja cijelog tijela zbog transplantacije koštane srži, ne dovodi do klinički signifikantnog smanjenja apsorpcije flukonazola.

Hidroklortiazid: u studiji farmakokinetičke interakcije, koadministracija višestrukih doza hidroklortiazida u zdravih dobrovoljaca koji su primali flukonazol, povećala je plazmatsku koncentraciju flukonazola za 40%. Učinak ove magnitude ne bi trebao zahtijevati promjenu doznog režima flukonazola u osoba koji konkomitantno primaju diuretike.

Učinak flukonazola na druge lijekove

Flukonazol je umjereni inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i 3A4. Flukonazol je i snažan inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored opaženih/zabilježenih interakcija koje su navedene u daljem tekstu, postoji i rizik od povećanja plazmatske koncentracije drugih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, a primjenjuju se istovremeno s flukonazolom. Stoga, potreban je oprez kada se primjenjuju ove kombinacije lijekova, a pacijente treba pažljivo pratiti. Zbog dugog poluživota flukonazola, efekt inhibicije enzima perzistira 4 do 5 dana nakon prestanka njegove primjene (vidjeti dio 4.3.).

Abrocitinib: Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) je povećao izloženost aktivnom dijelu abrocitiniba za 155%. Ako se primjenjuje istovremeno s flukonazolom, treba prilagoditi dozu abrocitiniba prema instrukcijama u informacijama o propisivanju abrocitiniba.

Alfentanil: tokom konkomitantnog liječenja zdravih dobrovoljaca s flukonazolom (400 mg) i intravenskim alfentanilom (20 µg/kg), došlo je dvostrukog povećanja AUC₁₀ alfentanila, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze alfentanila.

Amitriptilin, nortriptilin: flukonazol povećava efekt amitriptilina i nortriptilina. 5-nortriptilin i/ili S-amitriptilin mogu biti izmjereni pri uvođenju kombinirane terapije i nakon jedne sedmice. Dozu amitriptilina/nortriptilina trebalo bi prilagoditi, prema potrebi.

Amfotericin B: istovremena primjena flukonazola i amfotericina B u inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa, pokazala je sljedeće rezultate: mali aditivni antifungalni efekt u sistemskoj infekciji uzrokovanoj s *C. albicans*, odsustvo interakcije u intrakranijalnoj infekciji uzrokovanoj s *Cryptococcus neoformans*, te antagonizam između dva lijeka u sistemskoj infekciji s *Aspergillus fumigatus*. Klinički značaj rezultata ovih istraživanja nije poznat.

Antikoagulansi: kao i uz druge azolne antifungalne lijekove, a u povezanosti s povećanjima protrombinskog vremena, u postmarketinškom iskustvu prijavljene su pojave krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), u pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i varfarin. Tokom konkomitantnog liječenja s flukonazolom i varfarinom, protrombinsko vrijeme produženo je i do dva puta, vjerovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina posredstvom CYP2C9. U pacijenata koji istovremeno s flukonazolom primaju antikoagulanse kumarinskog tipa ili indanedion, protrombinsko vrijeme bi trebalo pažljivo pratiti. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulansa.

Benzodiazepini (kratkodjelujući), npr. midazolam, triazolam: nakon oralne primjene midazolama, flukonazol je uzrokovao značajna povećanja u koncentracijama midazolama i psihomotornim efektima. Konkomitantna primjena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama oralno, povećala je AUC midazolama za 3,7 puta, a poluživot midazolama za 2,2 puta. Istovremena primjena 200 mg flukonazola na dan i 0,25 mg triazolama oralno, povećala je AUC triazolama za 4,4 puta, a poluživot triazolama za 2,3 puta. Uočeni su potencirani i prolongirani efekti triazolama, pri konkomitantnom liječenju s flukonazolom. Ako je u pacijenata koji primaju flukonazol potrebna konkomitantna terapija s benzodiazepinom, neophodno je razmotriti smanjenje doze benzodiazepina, a pacijente treba odgovarajuće pratiti.

Karbamazepin: flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina, pa je uočeno 30%-tno povećanje serumskog karbamazepina. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Može biti potrebno prilagođavanje doze karbamazepina, zavisno od odnosa mjerenja koncentracije i učinka lijeka.

Blokatori kalcijevih kanala: pojedini antagonisti kalcijevih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metaboliziraju se putem CYP3A4. Flukonazol ima potencijal da poveća sistemsku izloženost antagonistima kalcijevih kanala. Preporučuje se često praćenje neželjenih događaja.

Celekoksib: tokom konkomitantnog liječenja flukonazolom (200 mg na dan) i celekoksibom (200 mg), došlo je do povećanja C_{max} celekoksiba za 68% i povećanja AUC-a celekoksiba za 134%. Može biti potrebna polovina doze celekoksiba, kada se on kombinira s flukonazolom.

Ciklofosamid: kombinirana terapija s ciklofosamidom i flukonazolom, rezultira povećanjem serumskog bilirubina i serumskog kreatinina. Kombinacija se može primjenjivati, ali treba obratiti veću pažnju riziku od povećanog serumskog bilirubina i serumskog kreatinina.

Fentanil: prijavljen je jedan fatalni slučaj intoksikacije s fentanilom, zbog moguće interakcije fentanila i flukonazola. Osim toga, u zdravih dobrovoljaca je pokazano da flukonazol značajno odgađa eliminaciju fentanila. Povećana koncentracija fentanila može dovesti do respiratorne depresije. Pacijente treba pažljivo pratiti, zbog potencijalnog rizika od respiratorne depresije. Može biti potrebno prilagođavanje doze fentanila.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je (ovisno o dozi) kada se flukonazol istovremeno primjenjuje s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, koji se metaboliziraju putem CYP3A4, poput atorvastatina i simvastatina, ili putem CYP2C9, poput fluvastatina (smanjen jetreni metabolizam statina). Ako je neophodno istovremeno liječenje, pacijente treba nadzirati na simptome miopatije i rabdomiolize, te pratiti vrijednosti kreatinin kinaze. Primjenu inhibitora HMG-CoA reduktaze treba prekinuti ako se uoči značajno povećanje kreatinin kinaze, ili u slučaju suspektne ili dijagnosticirane miopatije/rabdomiolize. Niže doze inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu biti potrebne prema instrukcijama u informacijama o propisivanju statina.

Ibrutinib: umjereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećavaju koncentraciju ibrutiniba i mogu povećati rizik od toksičnosti. Ako se primjena ovakve kombinacije ne može izbjeći, treba smanjiti dozu ibrutiniba na 280 mg jedanput na dan (dvije kapsule) i obezbijediti pažljiv klinički nadzor.

Ivakaftor (sam ili u kombinaciji s lijekovima iz iste terapijske klase): istovremena primjena s ivakaftorom, pojačivačem transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze (eng. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator /CFTR/ Potentiator*), uzrokovala je trostruko povećanje izloženosti ivakaftoru i 1,9-struko povećanje izloženosti hidroksimetil-ivakaftoru (M1). Smanjenje doze ivakaftora (samog ili u kombinaciji) je neophodno prema instrukcijama u informacijama o propisivanju ivakaftora (samog ili u kombinaciji).

Olaparib: umjereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, povećavaju koncentraciju olapariba u plazmi; istovremena primjena se ne preporučuje. Ako se ovakva kombinacija ne može izbjeći, potrebno je ograničiti dozu olapariba na 200 mg dvaput na dan.

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

-Ciklosporin: flukonazol značajno povećava koncentraciju i AUC ciklosporina. U toku konkomitantnog liječenja s flukonazolom (200 mg na dan) i ciklosporinom (2,7 mg/kg/dan), AUC ciklosporina se povećala za 1,8 puta. Ova kombinacija lijekova može se primjenjivati, uz smanjenje doze ciklosporina, zavisno od njegove koncentracije.

-Everolimus: iako to nije ispitivano *in vivo* ili *in vitro*, flukonazol može povećati serumske koncentracije everolimusa, putem inhibicije CYP3A4.

-Sirolimus: flukonazol povećava plazmatske koncentracije sirolimusa, vjerojatno inhibicijom metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija lijekova može se primjenjivati, uz prilagođavanje doze sirolimusa, u zavisnosti od mjerenja odnosa koncentracije i učinka lijeka.

-Takrolimus: flukonazol može i do 5 puta povećati serumske koncentracije oralno primijenjenog takrolimusa, zbog inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crijevima. Nisu uočene značajne farmakokinetičke promjene, kada se takrolimus daje intravenski. Povećani nivoi takrolimusa povezani su s nefrotoksičnošću. Dozu oralno primijenjenog takrolimusa trebalo bi smanjiti, zavisno od njegove koncentracije.

Losartan: flukonazol inhibira metabolizam losartana u njegov aktivni metabolit (E-31 74), koji je odgovoran za najveći dio antagonizma angiotenzin II-receptora do kojeg dolazi prilikom liječenja s losartanom. Pacijentima treba kontinuirano pratiti krvni pritisak.

Lurasidon: umjereni inhibitori CYP3A4, kao što je flukonazol, mogu povećati koncentracije lurasidona u plazmi. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu lurasidona prema instrukcijama u informacijama o propisivanju lurasidona.

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kod istovremene primjene flurbiprofena i flukonazola, C_{max} i AUC flurbiprofena povećani su za 23%, odnosno, za 81%, u komparaciji s primjenom samog flurbiprofena. Slično tome, C_{max} i AUC farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofen] povećani su za 15%, odnosno, za 82%, kod istovremene primjene flukonazola s racemičnim ibuprofenom (400 mg), a u komparaciji s primjenom samog racemičnog ibuprofena.

Iako specifična ispitivanja nisu provedena, flukonazol ima potencijal da poveća sistemsku izloženost drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se često praćenje neželjenih događaja i toksičnosti u povezanosti s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Prilagođavanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova može biti potrebno.

Fenitoin: flukonazol inhibira hepatski metabolizam fenitoina. Ponovljena konkomitantna primjena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski, dovela je do 75%-tnog povećanja AUC₂₄ i 128%-tnog povećanja C_{min} fenitoina. Kod koadministracije, potrebno je pratiti serumske koncentracije fenitoina da bi se izbjegla njegova toksičnost.

Prednizon: u pacijenta s transplantiranom jetrom koji je primao prednizon, prijavljen je slučaj akutne adrenalne kortikalne insuficijencije, nakon prekida tromjesečnog liječenja s flukonazolom, Prekid liječenja s flukonazolom najvjerojatnije je uzrokovao povećanje aktivnosti CYP3A4, a to je rezultiralo povećanjem metabolizma prednizona. Pacijenti koji se dugotrajno liječe s flukonazolom i prednizonom, trebaju biti pažljivo praćeni na adrenalnu kortikalnu insuficijenciju po prekidu primjene flukonazola.

Rifabutin: flukonazol povećava serumske koncentracije rifabutina, što dovodi do 80%-tnog povećanja AUC-a rifabutina. Zabilježeni su slučajevi uvećanja u pacijenata u kojih su rifabutin i flukonazol istovremeno primjenjivani. Kod kombinirane terapije, treba uzeti u obzir simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: inhibicijom jetrenog metabolizam sakvinavira putem CYP3A4 i inhibicijom P-glikoproteina, flukonazol povećava AUC sakvinavira za približno 50%, a C_{max} sakvinavira za približno 55%. Interakcija flukonazola s kombinacijom sakvinavir/ritonavir nije ispitivana, a mogla bi biti izraženija. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

Derivati sulfonilureje: dokazano je da u zdravih dobrovoljaca flukonazol produžava serumski poluživot konkomitantno primijenjenih oralnih derivata sulfonilureje (npr. klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Često praćenje glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze derivata sulfonilureje, preporučuje se kod koadministracije.

Teofilin: u placebo-kontroliranoj studiji interakcije, primjena 200 mg flukonazola tokom 14 dana, smanjila je prosječnu brzinu plazmatskog klirensa teofilina za 18%. Pacijente koji primjenjuju visoku dozu teofilina ili pacijente u kojih je iz nekog drugog razloga povećan rizik od toksičnosti teofilina, za vrijeme primjene flukonazola treba nadzirati na pojavu znakova toksičnosti teofilina, Terapiju treba modificirati, ako se pojave znaci toksičnosti.

Tofacitinib: izloženost tofacitinibu se povećava kada se tofacitinib istovremeno primjenjuje s lijekovima koji rezultiraju umjerenom inhibicijom CYP3A4 i jakom inhibicijom CYP2C19 (npr. flukonazol). Zbog toga se preporučuje smanjenje doze tofacitiniba na 5 mg jedanput na dan, kada se on kombinira s ovim lijekovima.

Tolvaptan: izloženost tolvaptanu značajno se povećava (200% u AUC; 80% u C_{max}) kada se tolvaptan, koji je CYP3A4 supstrat, primjenjuje istovremeno s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, uz rizik od značajnog povećanja neželjenih reakcija, naročito signifikantne diureze, dehidracije i akutnog zatajenja bubrega. U slučaju istovremene primjene, dozu tolvaptana treba smanjiti prema instrukcijama u informacijama o propisivanju tolvaptana, a pacijente treba često pratiti u odnosu na pojavu neželjenih reakcija povezanih s tolvaptanom.

Vinka alkaloidi: iako to nije ispitivano, flukonazol može povećati plazmatske nivoe vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin), te dovesti do neurotoksičnosti, što je vjerojatno posljedica inhibitornog efekta na CYP3A4.

Vitamin A: temeljem izvještaja o slučaju (eng. *Case Report*) jednog pacijenta koji je primjenjivao kombiniranu terapiju s *all-trans* retinoičnom kiselinom (kiseli oblik vitamina A) i flukonazolom, razvila su se CNS neželjena djelovanja u formi cerebralnog pseudotumora, što se povuklo nakon prestanka liječenja s flukonazolom. Ova kombinacija lijekova može se primjenjivati, ali treba imati na umu incidencu javljanja CNS neželjenih djelovanja.

Vorikonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4): koadministracija oralnog vorikonazola (400 mg svakih 12 sati tokom jednog dana; potom 200 mg svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralnog flukonazola (400 mg tokom jednog dana; potom 200 mg svakih 24 sata tokom 4 dana), u 8 zdravih muških osoba, rezultirala je povećanjem C_{max} i AUC vorikonazola, u prosjeku za 57% (90% CI: 20%, 107%), odnosno za 79% (90% CI: 40%, 128%). Značaj smanjenja doze i/ili učestalosti primjene vorikonazola i flukonazola, u cilju eliminacije ovog efekta, nije utvrđen. Preporučuje se praćenje neželjenih događaja povezanih s vorikonazolom, ako se vorikonazol primjenjuje neposredno nakon flukonazola.

Zidovudin: flukonazol povećava C_{max} i AUC zidovudina za 84%, odnosno za 74%, zbog približno 45%-tnog smanjenja klirensa oralnog zidovudina. Poluživot zidovudina također je produžen za otprilike 128%, nakon kombinirane terapije s flukonazolom. Pacijente koji primjenjuju ovu kombinaciju lijekova, treba pratiti na pojavu neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: u otvorenom, randomiziranom, trosmjerno-unakrsnom ispitivanju 18 zdravih osoba, procjenjivan je učinak jedne oralne doze od 1200 mg azitromicina, na farmakokinetiku jedne oralne doze od 800 mg flukonazola, kao i efekti flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajne farmakokinetičke interakcije između flukonazola i azitromicina.

Oralni kontraceptivi: provedena su dva farmakokinetička istraživanja s kombiniranim oralnim kontraceptivom i višestrukim doziranjem flukonazola. Nije bilo relevantnih efekata na nivo hormona prilikom ispitivanja 50 mg flukonazola, ali je uz primjenu 200 mg flukonazola na dan došlo do povećanja AUC-a etinil estradiola i levonorgestrela za 40%, odnosno za 24%. Stoga, primjena višestrukih doza flukonazola pri ovom doznom nivou, vjerojatno neće imati učinak na efikasnost kombiniranog oralnog kontraceptiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opservacijsko ispitivanje ukazalo je na povećan rizik od spontanog pobačaja u žena liječenih s flukonazolom u toku prvog tromjesečja trudnoće.

Podaci od nekoliko hiljada trudnica liječenih kumulativnom dozom ≤ 150 mg flukonazola, primjenjenom u prvom tromjesečju trudnoće, ne pokazuju povećanje ukupnog rizika od malformacija fetusa. U jednoj velikoj opservacijskoj kohort studiji, izlaganje oralnom flukonazolu u prvom tromjesečju bilo je povezano s malim povećanjem rizika od muskuloskeletalnih malformacija, što aproksimativno odgovara jednom dodatnom slučaju na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg u poređenju sa ženama koje su liječene topikalnim azolima, a do aproksimativno 4 dodatna slučaja na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama iznad 450 mg flukonazola. Prilagođeni relativni rizik bio je 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg oralnog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze iznad 450 mg flukonazola.

Postoje izvještaji o multiplim kongenitalnim anomalijama (uključujući i brahicefaliju, displaziju ušiju, gigantsku prednju fontanelu, uvrtnje femura i radio-humeralnu sinostozu), u djece čije su majke zbog kokcidioidomikoze liječene visokim dozama flukonazola (400-800 mg na dan), tokom najmanje tri mjeseca ili duže. Povezanost ovih događaja i primjene flukonazola je nejasna.

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

Prije trudnoće, preporučuje se *wash out* period (period ispiranja lijeka) u trajanju od oko 1 sedmice (što odgovara 5-6 poluživota) nakon jednokratne doze ili prekid ciklusa liječenja (vidjeti dio 5.2.).

Flukonazol u standardnim dozama i za kratkotrajno liječenje, ne treba primjenjivati tokom trudnoće, osim u slučaju kada je to neophodno.

Flukonazol u visokoj dozi i/ili za produženo liječenje, ne treba primjenjivati tokom trudnoće, osim za infekcije koje potencijalno ugrožavaju život.

Dojenje

Flukonazol prolazi u majčino mlijeko, gdje ostvaruje koncentracije slične onima u plazmi (vidjeti dio 5.2.). Dojenje se može nastaviti nakon primjene jedne doze (jednokratno) od 150 mg. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primjene ili nakon visoke doze flukonazola. Treba uzeti u obzir razvojne i zdravstvene dobrobiti dojenja, zajedno s kliničkom potrebom majke za lijekom FUNZOL i svim mogućim neželjenim efektima na dojenče lijeka FUNZOL ili postojeće bolesti majke.

Plodnost

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o efektima FUNZOLA na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu omaglice ili napada konvulzija (vidjeti dio 4.8.) u toku primjene FUNZOLA, te ih savjetovati da ne voze ili rukuju mašinama ako se javi bilo koji od ovih simptoma.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) prijavljena je u vezi s liječenjem flukonazolom (vidjeti dio 4.4.).

Najčešće prijavljene ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) neželjena reakcije su: glavobolja, abdominalni bol, proljev, mučnina, povraćanje, povećana alanin aminotransferaza, povećana aspartat aminotransferaza, povećana alkalna fosfataza u krvi i kožni osip.

Sljedeće neželjene reakcije uočene su i prijavljene tokom primjene flukonazola, sa sljedećom učestalošću: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) i vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Anafilaksa	
Poremećaji metabolizma		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija,	

prehrane			hipokalijemija	
Psihijatrijski poremećaji		Pospanost, nesanica		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Napadi konvulzija, parestezija, omaglica, poremećaj okusa	Tremor	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica (vertigo)		
Poremećaji srca			<i>Torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.), produženje QT intervala (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	Abdominalni bol, povraćanje, proljev, mučnina	Konstipacija, dispepsija, flatulencija, suha usta		
Hepatobilijarni poremećaji	Povećana alanin aminotransferaza (vidjeti dio 4.4.), povećana aspartat aminotransferaza (vidjeti dio 4.4.), povećana alkalna fosfataza u krvi (vidjeti dio 4.4.)	Holestaza (vidjeti dio 4.4.), žutica (vidjeti dio 4.4.), povećan bilirubin (vidjeti dio 4.4.)	Hepatičko zatajenje (vidjeti dio 4.4.), hepatocelularna nekroza (vidjeti dio 4.4.), hepatitis (vidjeti dio 4.4.), hepatocelularno oštećenje (vidjeti dio 4.4.),	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (vidjeti dio 4.4.)	Erupcija povezana s lijekom* (vidjeti dio 4.4.), urtikarija (vidjeti dio 4.4.), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.), Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4.), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (vidjeti dio 4.4.), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		Mialgija		
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene		Umor, malaksalost, astenija, groznica		

* uključujući fiksnu erupciju izazvanu lijekom.

Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost javljanja neželjenih reakcija i laboratorijskih abnormalnosti zabilježenih tokom pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, s izuzetkom indikacije genitalna kandidijaza, usporedivi su s onima uočenim u odraslih.

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja flukonazolom, a halucinacije i paranoidno ponašanje konkomitantno su prijavljeni.

U slučaju predoziranja s flukonazolom, može biti dovoljno simptomatsko liječenje (uz suportivne mjere i gastričnu lavažu, po potrebi).

Flukonazol se u velikoj mjeri izlučuje u urin; forsirana volumna diureza vjerovatno bi povećala brzinu eliminacije. Trosatna hemodijaliza snižava nivo flukonazola u plazmi za otprilike 50%.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola. ATC kod: J02AC01.

Mehanizam djelovanja

Flukonazol je triazolni antifungalni lijek. Primarno djelovanje flukonazola odvija se inhibicijom fungalne citohrom P-450-posredovane demetilacije 14-alfa-lanosterola, koja je bitan korak u biosintezi fungalnog ergosterola. Akumulacija 14 alfa-metil sterola u korelaciji je s kasnijim gubitkom ergosterola u fungalnoj ćelijskoj membrani i mogla bi biti odgovorna za antifungalnu aktivnost flukonazola. Pokazalo se da je flukonazol selektivniji prema fungalnim citohrom P-450 enzimima, nego prema citohrom P-450 enzimskim sistemima različitih sisara.

Flukonazol u dozi od 50 mg, primjenjivan u trajanju do 28 dana, nije uticao na koncentracije testosterona u plazmi muškaraca ili na koncentraciju steroida u žena reproduktivne dobi. Flukonazol od 200 mg do 400 mg na dan, nema klinički značajan efekt na nivo endogenih steroida ili na ACTH-stimulirani odgovor u zdravih muških dobrovoljaca. Studije interakcija s antipirinom ukazuju da pojedinačna ili višestruke doze flukonazola od 50 mg ne utiču na metabolizam antipirina.

Osjetljivost *in vitro*

In vitro, flukonazol ispoljava antifungalnu aktivnost protiv većine klinički uobičajenih *Candida* vrsta (uključujući i *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* pokazuje smanjenu osjetljivosti, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentne na flukonazol. Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) i epidemiološka *cut-off* vrijednost (ECOFF) flukonazola više su za *C. guilliermondii* nego za *C. albicans*.

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U animalnim studijama, postoji korelacija između MIC vrijednosti i efikasnosti protiv eksperimentalnih mikoza koje uzrokuje *Candida spp.* U kliničkim studijama postoji gotovo 1:1 linearni odnos između AUC-a i doze flukonazola. Postoji i direktni, premda nepotpuni, odnos između AUC-a ili doze i uspješnog kliničkog odgovora na liječenje oralne kandidoze, a u manjoj mjeri kandidemije. Slično

tome, izlječenje je manje vjerovatno za infekcije uzrokovane sojevima s višim MIC vrijednostima flukonazola.

Mehanizmi rezistencije

Candida spp. su razvile brojne mehanizme rezistencije na azolne antifungalne lijekove. Poznato je da fungalni sojevi koji su razvili jedan ili više od tih mehanizama rezistencije, pokazuju visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) prema flukonazolu, što štetno utiče na *in vivo* i kliničku efikasnost.

Kod obično osjetljivih vrsta *Candidae*, najčešći mehanizam razvoja rezistencije uključuje ciljne enzime azola, koji su odgovorni za biosintezu ergosterola. Rezistencija može biti uzrokovana mutacijom, povećanom proizvodnjom enzima, mehanizmima efluksa lijeka ili razvojem kompenzacijskih puteva.

Bilo je prijava superinfekcije s *Candida* vrstama, isključujući *C. albicans*, koje često imaju inherentno smanjenu osjetljivost (*C. glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*). Takvi slučajevi mogu zahtijevati alternativnu antifungalnu terapiju. Mehanizmi rezistencije nisu u potpunosti razjašnjeni kod nekih intrinzično otpornih (*C. krusei*) ili novih (*C. auris*) vrsta *Candidae*.

Prijelomne tačke (prema EUCAST-u)

Na temelju analize farmakokinetičkih/farmakodinamičkih (PK/PD) podataka, *in vitro* osjetljivosti i kliničkog odgovora, EUCAST-AFST (od eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) je utvrdio prijelomne tačke za flukonazol u odnosu na *Candida spp.* (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). Prijelomne tačke su podijeljene na one koje nisu vezane za vrstu (uglavnom su određivane temeljem PK/PD podataka i neovisne su o MIC distribucijama specifičnih vrsta) i prijelomne tačke povezane s vrstom (za one vrste koje su u najčešćoj povezanosti s humanom infekcijom). Te prijelomne tačke navedene su u tabeli ispod:

Antifungalni lijek	Prijelomne tačke vezane za vrstu (S≤/R>) u mg/l						Prijelomne tačke koje nisu vezane za vrstu ^A 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 = osjetljiv, R = rezistentan.

A = Prijelomne tačke koje nisu vezane za vrstu, uglavnom su određene na temelju PK/PD podataka i ne ovise o MIC distribucijama specifičnih vrsta. Koriste se samo za organizme koji nemaju specifične prijelomne tačke.

-- = Ispitivanje osjetljivosti se ne preporučuje, jer vrsta slabo reagira na terapiju s flukonazolom.

* = Sva *C. glabrata* je u I kategoriji. Minimalne inhibitorne koncentracije u odnosu na *C. glabrata* treba tumačiti kao rezistentne kada su iznad 16 mg/l. Osjetljiva kategorija (≤0,001 mg/l) je jednostavno potrebna da bi se izbjegla pogrešna klasifikacija "I" sojeva kao "S" sojevi. I - Osjetljiva, povećana izloženost: mikroorganizam je kategoriziran kao osjetljiv, povećana je izloženost kada postoji velika vjerovatnoća terapijskog uspjeha, jer se izloženost agensu povećava prilagođavanjem režima doziranja ili njegovom koncentracijom na mjestu infekcije.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetičke osobine flukonazola slične su nakon primjene lijeka intravenskim ili oralnim putem.

Apsorpcija

Flukonazol se nakon oralne primjene dobro apsorbira, a plazmatski nivoi (i sistemska bioraspoloživost) iznose preko 90% nivoa ostvarenih nakon intravenske primjene. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče štetno na oralnu apsorpciju flukonazola. Vrh plazmatske koncentracije

natašte, postiže se 0,5 do 1,5 sat nakon doziranja. Plazmatske koncentracije proporcionalne su dozi. 90% stabilnih nivoa lijeka biva dostignuto nakon 4-5 dana terapije, pri višestrukome doziranju jedanput na dan. Primjenom udarne doze prvog dana, u vidu dvostruke uobičajene dnevne doze, već drugog dana liječenja omogućeno je postizanje približno 90% stabilnih (u stanju dinamičke ravnoteže) plazmatskih nivoa lijeka.

Distribucija

Prividni volumen distribucije flukonazola je otprilike razmjernan ukupnoj količini vode u organizmu. Vežanje lijeka za proteine plazme je slabo (11-12%).

Flukonazol dobro prodire u sve ispitivane tjelesne tečnosti. Nivoi flukonazola u slini i sputumu, slični su plazmatskim nivoima. U pacijenata s fungalnim meningitisom, nivoi flukonazola u cerebrospinalnoj tečnosti iznose približno 80% odgovarajućih plazmatskih nivoa.

Visoke koncentracije flukonazola u koži, više od onih u serumu, postižu se u rožnom sloju (*stratum corneum*), epidermisu-dermisu i znoju (ekrine žlijezde). Flukonazol se akumulira u rožnom sloju. Pri dozi od 50 mg jedanput na dan, koncentracija flukonazola nakon 12 dana iznosila je 73 µg/g, dok je 7 dana nakon prestanka liječenja koncentracija je još uvijek iznosila 5,8 µg/g. Nakon doze od 150 mg jedanput sedmično, sedmi dan liječenja koncentracija flukonazola u rožnom sloju iznosila je 23,4 µg/g, a sedam dana nakon druge doze još uvijek je iznosila 7,1 µg/g.

Nakon 4 mjeseca primjene doze od 150 mg jedanput sedmično, koncentracija flukonazola u zdravim noktima iznosila je 4,05 µg/g, a 1,8 µg/g u oboljelim noktima. Šest mjeseci nakon završetka terapije, flukonazol je još uvijek bio mjerljiv u uzorcima noktiju.

Biotransformacija

Flukonazol se samo u manjem stepenu metabolizira. Od radioaktivne doze, samo 11% izlučuje se urinom u promijenjenom obliku. Flukonazol je umjereni inhibitor CYP2C9 i CYP3A4 izoenzima (vidjeti dio 4.5.). Flukonazol je i snažan inhibitor izoenzima CYP2C19.

Eliminacija

Plazmatski poluživot eliminacije flukonazola iznosi oko 30 sati. Glavni put ekskrecije je renalni, a aproksimativno 80% primijenjene doze javlja se u urinu, u nepromijenjenom obliku. Klirens flukonazola je proporcionalan klirensu kreatinina. Nema dokaza o cirkulirajućim metabolitima.

Dug plazmatski poluživot eliminacije, temelj je liječenja primjenom jedne doze (jednokratno) kod vaginalne kandidijaze, kao i doziranja jedanput na dan i jedanput sedmično kod ostalih indikacija.

Farmakokinetika pri renalnom oštećenju

U pacijenata s teškom renalnom insuficijencijom (GFR <20 ml/min), poluživot flukonazola povećan je s 30 sati na 98 sati. U skladu s time, potrebno je smanjenje doze. Flukonazol se uklanja hemodijalizom, a u manjoj mjeri peritonealnom dijalizom. Nakon trosatne hemodijalize, oko 50% flukonazola je eliminirano iz krvi.

Farmakokinetika tokom dojenja

Farmakokinetička studija provedena u deset dojilja, koje su privremeno ili trajno prestale dojiti, ispitala je koncentraciju flukonazola u plazmi i u majčinom mlijeku tokom 48 sati nakon primjene jednokratne doze flukonazola od 150 mg. Flukonazol je pronađen u majčinom mlijeku s prosječnom koncentracijom od približno 98%, u odnosu na koncentracije u plazmi majke. Srednja vrijednost vršne koncentracije u majčinom mlijeku 5,2 sati nakon doziranja bila je 2,61 mg/l. Za dojenčad je procijenjena dnevna doza flukonazola, iz majčinog mlijeka (uz pretpostavku da prosječna konzumacija mlijeka iznosi 150 ml/kg/dan) na temelju srednje vrijednosti vršne koncentracije majčinog mlijeka, od 0,39 mg/kg/dan, što je približno 40% preporučene doze za novorođenčad (uzrast <2 sedmice) ili 13% preporučene doze za dojenčad za mukoznu kandidijazu.

Farmakokinetika u djece

Farmakokinetički podaci su procjenjivani za 113 pedijatrijskih pacijenata iz 5 studija; 2 studije s primjenom jedne doze (jednokratno), 2 studije s primjenom višestrukih doza i 1 studija u prematurusa.

Podaci iz jedne studije nisu se mogli interpretirati, zbog promjena u formulacijskom putu tokom studije. Dodatni podaci bili su dostupni iz ispitivanja lijeka u milosrdnoj primjeni.

Nakon primjene 2-8 mg/kg flukonazola u djece uzrasta od 9 mjeseci do 15 godina, ustanovljen je AUC od oko 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ po 1 mg/kg doznim jedinicama. Prosječni plazmatski poluživot eliminacije flukonazola varirao je između 15 i 18 sati, dok je volumen distribucije iznosio aproksimativno 880 ml/kg, nakon višestrukih doza. Nakon primjene jedne doze (jednokratno), ustanovljen je viši plazmatski poluživot eliminacije flukonazola (približno 24 sata). Ovo je usporedivo s plazmatskim poluživotom eliminacije nakon primjene jedne iv. doze od 3 mg/kg, u djece uzrasta od 11 dana do 11 mjeseci. Volumen distribucije u toj dobnoj skupini iznosio je oko 950 ml/kg.

Iskustvo s primjenom flukonazola u novorođenčadi ograničeno je na farmakokinetičke studije provedene u prematurusa. Prosječni uzrast pri prvoj dozi bio je 24 sata (raspon 9-36 sati), a prosječna porođajna težina iznosila je 0,9 kg (raspon 0,75-1,10 kg), za 12 prematurusa prosječne gestacije od oko 28 sedmica. Sedam pacijenata je kompletiralo protokol; maksimalno pet intravenskih infuzija od po 6 mg/kg flukonazola, bilo je primijenjeno svakih 72 sata. Prosječni poluživot (sati) iznosio je 74 (raspon 44-185) prvog dana, a smanjivao se s vremenom na prosječnu vrijednost od 53 (raspon 30-131) sedmog dana, te 47 (raspon 27-68) trinaestog dana. Površina ispod krivulje (mikrogram.h/ml) iznosila je 271 (raspon 173-385) prvog dana i povećala se na prosječnu vrijednost od 490 (raspon 292-734) sedmog dana, a smanjila se na prosječnu vrijednost od 360 (raspon 167-566) trinaestog dana. Volumen distribucije (ml/kg) iznosio je 1183 (raspon 1070-1470) prvog dana i povećao se s vremenom na prosječnu vrijednost od 1184 (raspon 510-2130) sedmog dana, te 1328 (raspon 1040-1680) trinaestog dana.

Farmakokinetika u starijih osoba

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u 22 osobe, u dobi od 65 godina ili više, koji su primili jednu oralnu dozu (jednokratno) od 50 mg flukonazola. Od tih pacijenata, deset je istovremeno primjenjivalo diuretike. C_{max} iznosila je 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a postignuta je 1,3 sata nakon primjene doze. Prosječna vrijednost AUC-a bila je $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a prosječni poluživot eliminacije iznosio je 46,2 sati. Ove vrijednosti farmakokinetičkih parametara, veće su od analognih vrijednosti zabilježenih u zdravih mladih muških dobrovoljaca. Istovremena primjena diuretika nije značajno mijenjala AUC ili C_{max} . Pored toga, klirens kreatinina (74 ml/min), procent nađenog nepromijenjenog lijeka u urinu (0-24 h, 22%), te renalni klirens flukonazola (0,124 ml/min/kg), u starijih su osoba općenito bili niži od onih u mladih dobrovoljaca. Stoga, čini se da je u starijih osoba promjena dispozicije flukonazola povezana sa smanjenom renalnom funkcijom, karakterističnom za tu dobnu grupu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efekte u nekliničkim ispitivanjima, primijećeni su jedino pri dozama dovoljno većim od doza koje se primjenjuju u ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Karcinogeneza

Flukonazol nije ispoljio kancerogeni potencijal u miševa i štakora, u kojih je oralno primjenjivan tokom 24 mjeseca, u dozama od 2,5, 5 ili 10 mg/kg/dan (doze oko 27 puta veće od preporučene humane doze). Mužjaci štakora tretirani s 5 i 10 mg/kg/dan, imali su povećanu incidencu javljanja hepatocelularnih adenoma.

Mutagenеза

Flukonazol, sa ili bez metaboličke aktivacije, bio je negativan pri testovima mutagenosti u 4 soja *Salmonella typhimurium*, kao i u mišjem limfoma L5178Y sistemu. Citogenetska ispitivanja *in vivo* (ćelije koštane srži miša nakon oralne primjene flukonazola) i *in vitro* (humani limfociti izloženi flukonazolu, u dozi od 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$), nisu pokazala hromozomske mutacije.

Reproduktivna toksičnost

Flukonazol nije štetno uticao na fertilitet mužjaka ili ženki štakora u kojih je primjenjivan oralno, u dozama od 5, 10 ili 20 mg/kg, ili parenteralno, u dozama od 5, 25 ili 75 mg/kg.

Nije bilo fetalnih efekata pri dozama od 5 ili 10 mg/kg; povećanja anatomskih varijanti fetusa (prekomjerno rebro, dilatacija renalnog pelvisa) i odgođeno okoštavanje, zabilježeni su pri dozama od 25 i 50 mg/kg i većim. Pri dozama u rasponu od 80 mg/kg do 320 mg/kg, zabilježen je porast letaliteta

embrija u štakora i fetalnih abnormalnosti, uključujući i valovita rebra, rascjep nepca, te abnormalnu kranio-facijalnu osifikaciju.

Početak porođaja bio je neznatno odgođen kod primjene oralne doze od 20 mg/kg, dok je uočena distocija i produženje porođaja u nekoliko ženki, pri dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg intravenski. Pri tim doznim nivoima, poremećaji porođaja odrazili su se na nešto povećan broj mrtvorodenih mladunaca i smanjeno neonatalno preživljavanje. Ti efekti na porođaj konzistentni su s osobinom snižavanja estrogena specifičnom za vrste, koja se razvija pri visokim dozama flukonazola. Takva hormonska promjena nije uočena u žena liječenih flukonazolom (vidjeti dio 5.1.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

FUNZOL 50 mg kapsule, tvrde

- Laktoza D.C.
- Natrij skrobni glikolat
- Natrij laurilsulfat
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat
- Tvrda želatinska kapsula

Sastav kapsule:

- Želatina (E441)
- Patent blue V (E131)
- Titan dioksid (E171)

FUNZOL 100 mg kapsule, tvrde

- Laktoza D.C.
- Natrij skrobni glikolat
- Natrij laurilsulfat
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat
- Tvrda želatinska kapsula

Sastav kapsule:

- Želatina (E441)
- Indigotin (E132)
- Titan dioksid (E171)

FUNZOL 150 mg kapsule, tvrde

- Laktoza D.C.
- Natrij skrobni glikolat
- Natrij laurilsulfat
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat
- Tvrda želatinska kapsula

Sastav kapsule:

- Želatina (E441)
- Patent blue V (E131)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

48 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

FUNZOL 50 mg kapsule, tvrde

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije. Blister sadrži 7 kapsula, tvrdih (1 blister u kutiji).

FUNZOL 100 mg kapsule, tvrde

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije. Blister sadrži 7 kapsula, tvrdih (1 blister u kutiji).

FUNZOL 150 mg kapsule, tvrde

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije. Blister sadrži 1 kapsulu, tvrdu (1 blister u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FUNZOL kapsule, tvrde 7x50 mg: 04-07.3-2-1927/22 od 11.09.2023.

FUNZOL kapsule, tvrde 7x100 mg: 04-07.3-2-1928/22 od 11.09.2023.

FUNZOL kapsule, tvrde 1x150 mg: 04-07.3-2-1929/22 od 11.09.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

26.04.2024.