

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

FLUCONAX 50 mg kapsule
FLUCONAX 100 mg kapsule
FLUCONAX 150 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadržava 50 mg, 100 mg odnosno 150 mg flukonazola.
Pomoćne tvari navedene su pod točkom 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula.

Fluconax 50 mg kapsule: tijelo kapsule je bijele, a kapa svijetlo plave boje; sadržaj kapsula je bijel do skoro bijel prašak.

Fluconax 100 mg kapsule: tijelo kapsule je bijele, a kapa plave boje; sadržaj kapsula je bijel do skoro bijel prašak.

Fluconax 150 mg kapsule: tijelo i kapa kapsule su svijetlo plave boje; sadržaj kapsula je bijel do skoro bijel prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Kriptokokoze: kriptokokalni meningitis i infekcije drugih organa (pluća, kože); flukonazolom se mogu liječiti i bolesnici s AIDS-om te drugi bolesnici sa smanjenim imunološkim odgovorom te kao terapija održavanja za sprječavanje recidiva kriptokokalne bolesti u bolesnika s AIDS-om.

- Sistemske kandidoze uključujući diseminirane kandidoze (i kronične) te druge oblike progresivnih kandidoznih infekcija (infekcije peritoneuma, endokarda, pluća i urinarnog trakta). Flukonazolom se mogu liječiti bolesnici s malignim bolestima, bolesnici koji uzimaju citostatike i imunosupresive, bolesnici koji se liječe na odjelima intenzivne skrbi;

- kandidoze sluznica: orofarnigealna, ezofagealna, neinvazivne bronhopulmonalne infekcije, kandidurija, mukokutana i kronična atrofična kandidoza usta (upala usta kod umjetnog zubala). Mogu se liječiti i bolesnici s HIV-om te drugi bolesnici sa smanjenim imunološkim odgovorom);

- kandidoza rodnice: akutna i povratna te profilaksa radi smanjenja učestalosti povratne vaginalne kandidoze. Kandidni balanitis. Valja razmotriti liječenje partnera sa simptomatskom genitalnom kandidozom;

- dermatomikoze, poglavito one otporne na lokalno liječenje, kao što su tinea pedis, tinea corporis, tinea versicolor, onihomikoze i kandidozne infekcije kože;

- sprječavanje kandidoze u bolesnika koji su pred presađivanjem krvotvornih matičnih stanica i u bolesnika s malignomom u kojih se takve infekcije mogu očekivati kao posljedica neutropenije nakon liječenja citostaticima ili zračenjem.

4.2. Doziranje i način primjene

Kapsule treba progutati cijele.

Dnevna doza ovisi o prirodi i težini infekcije.

Odrasli

Bolest	Doziranje
<i>mukozna kandidoza</i>	50-100 mg jedanput na dan
<i>teška mukozna kandidoza</i>	100- 200 mg jedanput na dan
<i>sistemska kandidoza</i>	400 mg prvi dan, zatim 200-400 mg jedanput na dan
<i>teška sistemska kandidoza</i>	do 800 mg jedanput na dan
<i>sprječavanje kandidoze</i>	50-400 mg jedanput na dan
<i>kriptokokni meningitis</i>	400 mg prvi dan, zatim 200-400 mg jedanput na dan
<i>sprječavanje kriptokoknog meningitisa</i>	200 mg jedanput na dan
<i>kandidoza rodnice</i>	150 mg u jednokratnoj dozi
<i>dermatomikoze</i>	50 mg jedanput na dan ili 150 mg jedanput na tjedan
<i>tinea versicolor</i>	50 mg jedanput na dan

Trajanje liječenja

Trajanje je liječenja sistemske kandidoze ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika. Nastavlja se još barem dva tjedna nakon negativizacije hemokulture ili nakon nestanka znakova bolesti. Mukozna kandidoza nakon prvog razbuktavanja bolesti obično se liječi 7-14 dana, a u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom 3 tjedna. Pri vrlo teškim infekcijama sluznice potrebno je 30-dnevno liječenje. Kriptokokni se meningitis liječi od 6-8 tjedana, dermatomikoze od 2-4 tjedna, a tinea pedis 6 tjedana.

Za sprječavanje kandidoze, flukonazol se počinje davati nekoliko dana prije očekivane neutropenije i nastavlja se barem 7 dana nakon što vrijednost neutrofilnih leukocita iznosi iznad 1000/mm³.

Djeca

U djece se ne smije prekoračiti najveća dnevna doza za odrasle. Flukonazol se daje svaki dan u jednokratnoj dnevnoj dozi koja se odredi prema tjelesnoj masi djeteta. Infekcije kandidom opasne po život liječe se dozom od 6-12 mg/kg flukonazola na dan, rade li bubrezi normalno. Za sprječavanje gljivičnih infekcija i liječenje površinskih mikoza daje se od 3-6 mg/kg na dan. Najveća je dnevna doza 12 mg/kg na dan, a za djecu od 5-13 godina 400 mg flukonazola. Novorođenčadi u dobi do 2 tjedna daje se jednaka doza kao starijoj djeci, ali na 72 sata, a novorođenčadi u dobi od 2-4 tjedna jednaka doza na 48 sati.

Trajanje je liječenja u djece isto kao i u odraslih ovisno o kliničkoj slici i mikološkom odgovoru.

Uporaba u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom:

klirens kreatinina	doziranje
40 ml/min	uobičajena doza na 24 sata
21-40 ml/min	uobičajena doza na 48 sati ili pola uobičajene dnevne doze
10-20 ml/min	uobičajena doza na 72 sata ili trećina uobičajene dnevne doze

U djece sa smanjenim radom bubrega doza se smanji sukladno preporukama koje vrijede za odrasle.

Nakon svake hemodijalize obično treba dodati još jednu dozu od 50-200 mg flukonazola.

4.3. Kontraindikacije

Lijek se ne daje bolesnicima koji su preosjetljivi na flukonazol, druge sastojke lijeka i druge azole.

Flukonazol inhibira djelovanje jetrenog enzimskog sustava P-450 (CYP3A4), pa je metabolizam nekih lijekova smanjen (terfenadin, cisaprid), a koji mogu produljiti QT-interval.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U nekih bolesnika, pogotovo s teškim bolestima, poput AIDS-a i maligne bolesti, zabilježene su promjene hematoloških, jetrenih, bubrežnih i drugih biokemijskih funkcija tijekom liječenja flukonazolom, ali klinički značaj i povezanost s liječenjem je neizvjesna.

Veoma rijetko, u bolesnika koji su umrli s teškom osnovnom bolesti, a primili su višekratne doze flukonazola, na obdukciji su otkriveni znakovi nekroze jetre. Navedeni bolesnici primali su istodobno više lijekova, neke koji su poznato potencijalno hepatotoksični i/ili su imali osnovnu tešku bolest koja je mogla izazvati nekrozu jetre.

U slučajevima hepatotoksičnosti, nema vidljive veze ukupne dnevne doze flukonazola, trajanja liječenja, spola i/ili godina u bolesnika koji su promatrani. Promjene su obično bile reverzibilne nakon prekida liječenja flukonazolom.

Kako veza s flukonazolom ne može biti isključena, bolesnike koji razviju poremećaj testova jetre tijekom liječenja flukonazolom treba pratiti zbog mogućeg razvoja ozbiljnih oštećenja jetre. Liječenje flukonazolom potrebno je prekinuti ukoliko se jave klinički znakovi ili simptomi oštećenja jetre.

Ponekad bolesnici razviju ekfolijativne kožne reakcije, poput Steven-Johnson sindroma i toksične epidermalne nekrolize tijekom liječenja flukonazolom. Bolesnici s AIDS-om skloniji su razvoju ozbiljnih kožnih reakcija na mnoge lijekove.

Ukoliko se razvije osip koji se može povezati s liječenjem flukonazolom, liječenje flukonazolom potrebno je prekinuti. Međutim ukoliko se osip javi u bolesnika s invazivnim/sistemskim gljivičnim infekcijama, takve je bolesnike potrebno pažljivo pratiti i prekinuti liječenje ako se jave bulozne lezije ili multififormni eritem.

U rijetkim slučajevima, kao i kod ostalih azola, može se javiti anafilaksija.

Tijekom post-marketinškog praćenja, opisani su vrlo rijetki slučajevi QT-prolongacije i *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali flukonazol. Ipak, povezanost nije u potpunosti potvrđena. Flukonazol treba s oprezom koristiti u bolesnika s potencijalnim aritmijama i stanjima kao što su:

- kongenitalna ili dokumentirano stečena QT-prolongacija,
- kardiomiopatija, posebice kod prisutnog srčanog zatajenja,
- sinus bradikardija,
- postojeća simptomatska aritmija,

- istodobna uporaba lijekova koji se ne metaboliziraju putem CYP3A4, ali uzrokuju prlongaciju QT intervala,
- poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija, hipokalcemija (**vidi Poglavlje 4.5**).

Starije osobe

Ukoliko je funkcija bubrega održana, primjenjuje se uobičajena doza flukonazola.

Fluconax sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošljivosti galaktoze, Lapp sindromom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Antikoagulansi. U studijama interakcija, flukonazol je produljio protrombinsko vrijeme (12%) nakon primjene varfarina u zdravih muškaraca. Postmarketinško iskustvo pokazalo je, kao i u slučaju ostalih azola, moguća krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena) povezano s produljenim protrombinskim vremenom u bolesnika koji su liječeni istodobno flukonazolom i varfarinom. Protrombinsko je vrijeme u bolesnika koji primaju kumarinske antikoagulanse potrebno pažljivo motriti.

Benzodiazepini (*Kratko djelujući*). Nakon oralne primjene midazolama, flukonazol je izazvao značajan porast koncentracije midazolama i psihomotorne učinke. Učinak na midazolam čini se izraženiji nakon oralne primjene flukonazola nego nakon intravenske primjene flukonazola. Ukoliko je istodobna primjena neophodna u bolesnika koji primaju flukonazol, treba razmisliti o sniženju doze benzodiazepina, a bolesnika je potrebno pažljivo pratiti.

Sulfonilurea. Pokazalo se da flukonazol produljuje poluvrijeme eliminacije istodobno uzetih derivata sulfonilureje (klorpropamida, glibenklamida, glipizida i tolbutamida) u zdravih dobrovoljaca. Flukonazol i oralni derivati sulfonilureje mogu se istodobno davati dijabetičnim bolesnicima, ali mogućnost pojave epizoda hipoglikemije treba imati na umu.

Hidroklorotiazid. U farmakokinetskoj studiji interakcija, istodobna višekratna primjena hidroklorotiazida u zdravih dobrovoljaca i flukonazola dovela je do povišenja koncentracije flukonazola za 40%. Ovaj učinak ne mora nužno značiti promjenu u doziranju flukonazola u bolesnika koji istodobno primaju diuretik, ali je potrebno navedeni učinak imati na umu.

Fenitoin. Istodobna primjena flukonazola i fenitoina može izazvati klinički značajan porast koncentracije fenitoina. Ukoliko je potrebno oba lijeka dati istodobno, koncentraciju fenitoina treba pratiti i ako je potrebno dozu fenitoina prilagoditi radi održavanja terapijskih razina.

Oralni kontraceptivi. Dvije provedene studije kinetike uz korištenje oralnih kontraceptiva s flukonazolom pokazale su kako nema klinički značajnih učinaka na razinu hormona ako se koristi 50 mg flukonazola. Ukoliko se koristi 200 mg flukonazola dnevno, PIK (površina ispod krivulje) etinilestradiola i levonorgestrela je bio povećan za 40% odnosno 24%. Stoga, višekratno doziranje flukonazola u tim

dozama malo je vjerojatno da će imati učinak na učinkovitost oralno primjenjenoga kontraceptiva.

U kliničkim ispitivanjima s 300 mg flukonazola, zabilježeno je povećanje PIK-a etinilestradiola (24%) i noretindrona (24%).

Rifampicin. Istodobna primjena flukonazola i rifampicina dovodi do 25% smanjenja u PIK-u (AUC) i 20% skraćanje poluvremena eliminacije flukonazola. U navedenih bolesnika treba razmišljati o povišenju doze flukonazola.

Endogeni steroidi. 50 mg flukonazola dnevno ne utječe na razinu endogenih steroida u žena. 200-400 mg dnevno nema klinički značajan učinak na razinu endogenih steroida ili na ACTH stimulirani odgovor u zdravih muških dobrovoljaca.

Ciklosporin. Studije kinetike u bolesnika s transplantiranim bubregom pokazale su blago povećanje koncentracije ciklosporina uz 200 mg flukonazola. Međutim, u drugoj studiji s višekratnim doziranjem i 100 mg dnevno, flukonazol nije imao učinak na koncentraciju ciklosporina u bolesnika s transplantiranom koštanom srži. Preporučuje se praćenje koncentracije ciklosporina u plazmi.

Teofilin. U placebo kontroliranim studijama interakcija, primjena flukonazola 200 mg tijekom 14 dana izazvala je 18% smanjenja klirensa teofilina iz plazme. Bolesnike koji su primali visoke doze teofilina ili koji imaju povećan rizik od toksičnosti teofilinom treba pažljivo pratiti potencijalne znakove toksičnosti tijekom liječenja flukonazolom. Ukoliko se znakovi toksičnosti jave, liječenje treba prilagoditi.

Terfenadin. Zbog javljanja ozbiljnih disritmija koje su posljedica produljenja QT-intervalu u bolesnika koji su primali i druge azole istodobno s terfenadinom, provedene su studije interakcija. Studija s 200 mg flukonazola dnevno nije pokazala produljenje QT-intervalu. Druga je studija s 400-800 mg flukonazola pokazala da višekratno doziranje 400 mg ili više flukonazola dnevno izaziva povišenje koncentracije terfenadina u plazmi, ukoliko se primjenjuju istodobno. Zabilježene su palpitacije, tahikardija, vrtoglavica i bol u grudima u bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i terfenadin. Međutim, veza prijavljenih neželjenih učinaka s liječenjem ili medicinskim stanjem u podlozi nije potpuno jasna. Zbog opasnosti od ozbiljnih interakcija, ne preporučuje se istodobna primjena terfenadina s flukonazolom (**Vidjeti 4.3. Kontraindikacije**).

Cisaprid. Prijavljene su kardijalne nuspojave uključujući *torsade de points* i produljenje QT-intervalu u bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i cisaprid. U većini slučajeva čini se da su bolesnici imali sklonost za razvoj aritmije ili su imali ozbiljnu osnovnu bolest, ali nije jasna povezanost prijavljenih neželjenih učinaka i istodobne primjene flukonazola i cisaprida. Zbog opasnosti od ozbiljnih interakcija, istodobna primjena flukonazola sa cisapridom je kontraindicirana (**Vidjeti 4.3. Kontraindikacije**).

Zidovudin. Dvije su studije interakcija pokazale povećanu koncentraciju zidovudina najvjerojatnije uzrokovanu smanjenjem pretvorbe zidovudina u njegov

glavni metabolit. Jedna je studija određivala koncentraciju zidovudina u bolesnika s AIDS-om i ARC-om prije i nakon primjene 200 mg flukonazola dnevno tijekom 15 dana. Zabilježen je značajan porast u PIK-u zidovudina (20%). Druga, randomizirana, križna studija ispitivala je razinu zidovudina u bolesnika s HIV-om. U dva navrata, po 21 dan, bolesnici su primali 200 mg zidovudina svakih 8 sati s ili bez 400 mg flukonazola tijekom 7 dana. PIK zidovudina bio je značajno povećan (74%) tijekom istodobne primjene s flukonazolom. Bolesnike koji primaju navedenu kombinaciju treba pažljivo pratiti radi mogućnosti razvoja neželjenih učinaka povezanih s zidovudinom.

Rifabutin. Zabilježena je interakcija pri istodobnoj primjeni flukonazola i rifabutina uz povećanje koncentracije rifabutina u plazmi. U navedenih je bolesnika prijavljen uvećis. Ukoliko se istodobno primjenjuju, bolesnike treba pažljivo pratiti.

Takrolimus. Zabilježena je interakcija pri istodobnoj primjeni flukonazola i takrolimusa uz povećanje koncentracije takrolimusa u plazmi. Prijavljeni su slučajevi nefrotoksičnosti. Ukoliko se istodobno primjenjuju, bolesnike treba pažljivo pratiti.

Primjena flukonazola istodobno s astemizolom, rifabutinom, takrolimusom ili drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem P450 može biti povezana s povišenjem doze navedenih lijekova u plazmi. U odsutnosti potpunih informacija, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s flukonazolom te praćenje bolesnika.

Studije interakcija pokazale su da kod istodobne primjene oralnog flukonazola s hranom, cimetidinom, antacidima ili nakon totalne iradijacije tijela prije transplantacije koštane srži nema klinički značajnog poremećaja apsorpcije flukonazola.

Liječnici trebaju biti svjesni da druge studije interakcija s lijekovima nisu provedene, ali da postoji mogućnost i takvih interakcija.

4.6. Trudnoća i dojenje

Ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolirane studije u trudnica. Opisani su slučajevi multiplih kongenitalnih malformacija u novorođenčadi čije su majke 3 ili više mjeseci liječene visokim dozama flukonazola (400-800 mg) radi kokcidomikoze. Veza između liječenja flukonazolom i ovih pojava nije jasna. Flukonazol ne treba koristiti u trudnoći ili u žena koje mogu zatrudnjati osim ako se ne koristi odgovarajuća kontracepcija. Njegova je primjena opravdana samo pri infekcijama opasnim po život, kada je korist za majku veća od rizika za dijete. Budući da je koncentracija flukonazola u majčinom mlijeku slična serumskoj, ne preporučuje se dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije poznato da bi lijek utjecao na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Flukonazol se općenito dobro podnosi. Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja, a povezane s primjenom flukonazola su:

Poremećaji živčanog sustava: Glavobolja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Osip.

Poremećaji probavnog sustava: Bolovi u trbuhu, proljev, nadutost, mučnina.

Poremećaji jetre i žuči: Hepatalna toksičnost uključujući rijetke slučajeve smrti, povišenje alkalne fosfataze, bilirubina, ALT-a i AST-a.

Sljedeće nuspojave javile su se u post-marketingškom razdoblju:

Poremećaji živčanog sustava: Vrtoglavica, konvulzije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Alopecija, ekfolijativni kožni poremećaji uključujući Steven-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Poremećaji probavnog sustava: Dispepsija, povraćanje.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: Leukopenija uključujući neutropeniju i agranulocitozu, trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava: Alergijska reakcija, anafilaksija (uključujući angioedem, edem lica, svrbež), urtikarija.

Poremećaji jetre i žuči: Oštećenje jetre, hepatitis, hepatocelularna nekroza, žutica.

Poremećaji metabolizma i prehrane: Hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija.

Ostali osjeti: Promjene okusa.

Srčani poremećaji: QT-prolongacija, *torsades de pointes* (**vidi** Poglavlje 4.4).

4.9. Predoziranje

Nakon uzimanja prevelike količine lijeka najčešće dolazi do mučnine, povraćanja, proljeva, a u težim slučajevima i grčeva. Preporučljivo je simptomatsko liječenje. Budući da se flukonazol izlučuje pretežno urinom, forsirana diureza povećava njegovo izlučivanje. Hemodijaliza od 3 sata smanjiti će serumsku razinu flukonazola za 50%.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Prema ATK podjeli, flukonazol spada u skupinu pripravaka za liječenje sustavnih infekcija; antimikotika za sustavnu uporabu; derivati triazola; sa šifrom J02AC01.

Mehanizam djelovanja

Flukonazol se rabi za liječenje površinskih i sustavnih gljivičnih infekcija. Snažan je selektivni inhibitor gljivičnog enzima 14- α -demetilaze, pa stoga inhibira pretvorbu lanosterola u ergosterol, koji je glavni sastojak staničnih membrana gljivica i

plijesni. Djeluje fungistatski i aktivan je protiv brojnih patogenih gljiva kao što su *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporotrix schenckii*, *Paracoccidioides brasiliensis* i protiv većine dermatofita. Manje je djelotvoran prema *Aspergillus spp.* i *Penicillium marneffei*, a ne djeluje na gljive *C. krusei*, *C. glabrata*, *Fusarium spp.* i na zigomicete.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva su povoljna i slična pri oralnom i intravenskom davanju.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene flukonazol se dobro apsorbira; biološka raspoloživost je >90% nakon oralne doze. Vršnu serumsku koncentraciju dostiže nakon 0,5-1,5 sata. Poluvrijeme eliminacije je oko 30 sati (dugo poluvrijeme eliminacije osnova je za liječenje kandidoze rodnice jednokratnom dozom, a za sve ostale indikacije dozama jedanput na dan).

Raspodjela

Volumen raspodjele flukonazola približno je jednak volumenu raspodjele vode u tijelu. Na plazmatske bjelančevine veže se 11-12%. Dobro prelazi u sva tjelesna tkiva i tjelesne tekućine, također i u likvor.

Metabolizam

Manje od 5% flukonazola metabolizira se pri prvom prolazu kroz jetru.

Izlučivanje

Približno 80% flukonazola izluči se nepromijenjeno mokraćom kroz bubrege, a preostali dio u obliku metabolita.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon oralne i intraperitonealne primjene na miševima i štakorima ustanovljeno je da je flukonazol slabo toksična djelatna tvar.

Oralne vrijednosti LD₅₀ iznosile su u miševa od 1,26-1,72 g/kg tjelesne mase, a u štakora od 1,5-2,4 g/kg tjelesne mase. Vrijednosti LD₅₀ nakon intraperitonealne primjene bile su u miševa od 0,82-1,13 g/kg tjelesne mase i u štakora od 0,9-1,5 g/kg tjelesne mase.

U miševa i štakora kojima su dane veoma visoke doze flukonazola pojavili su se: smanjena pokretljivost i frekvencija disanja, ptoza, suženje, slinjenje, nemogućnost zadržavanja urina, gubitak refleksa "righting" i cijanoza. U miševa i štakora koji su primili manje od 1g/kg flukonazola, uginuća nije bilo. Kod viših doza (1-2g/kg) smrt je nastupila nakon 1,5 sata do 3 dana nakon doze; u nekim slučajevima prije smrti došlo do kloničkih grčeva. Akutni toksični učinak flukonazola na glodavce minimalan je ukoliko doze ne premašuju 500 mg/kg. U štakora koji su 1 mjesec primali više od 100 mg/kg flukonazola na dan, u pasa ("beagle") koji su 5 tjedana primali više od 30 mg/kg flukonazola na dan te u miševa koji su 6 mjeseci primali više od 10 mg/kg flukonazola na dan, došlo je do povećanja hepatocita i različitih stupnjeva masne infiltracije. Kod manjih doza usprkos dugotrajnom davanju do takvih promjena nije došlo. Kod veoma visokih doza pojavio se u urinu i urinarnom traktu glodavaca zrnati talog.

Flukonazol nije utjecao na plodnost ženki štakora koje su primale dnevne doze do 20 mg/kg. Nepravilnosti u razvoju zametaka pokazale su se samo ako su doze flukonazola bile veće od 50 mg/kg u štakora odnosno 25 mg/kg u kunića, što je prouzročilo toksične promjene na maternici ili hormonsku neravnotežu. Nepravilnosti u razvoju zametaka štakora kao što su veći broj rebara, promjene na bubrezima i nedostatak prstiju slične su nepravilnostima koje su se pojavile u štakora nakon davanja antiestrogena. Ukoliko su skotne ženke štakora primale veće doze flukonazola (10-40 mg/kg/dan) došlo je do produljenoga trajanja trudova, teškog poroda i manjeg preživljavanja mladunčadi.

Flukonazol nije imao kancerogeni učinak na miševe i štakore koji su 24 mjeseca oralno primali do 10 mg/kg/dan flukonazola. U štakora, flukonazol je povećao učestalost hepatocelularnih adenoma i smanjio učestalost fibroadenoma mliječnih žlijezda te nadbubrežnih benignih feokromocitoma.

Flukonazol ne djeluje genotoksično i mutageno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

Ovojnica kapsule:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

7 (1x7) kapsula od 50 mg u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

7 (1x7) kapsula od 100 mg u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

1 kapsula od 150 mg u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

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

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje sa opasnim otpadom.

- 7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**
JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska
- 8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**
FLUCONAX 50 mg kapsule: UP/I-530-09/10-02/276
FLUCONAX 100 mg kapsule: UP/I-530-09/10-02/275
FLUCONAX 150 mg kapsule: UP/I-530-09/10-02/274
- 9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**
12. srpnja 2005./16. veljača 2012.
- 10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**
Veljača, 2014.