# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунголон 150 mg твърди капсули

Fungolon 150 mg hard capsules

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 150 mg флуконазол *(fluconazole).*

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

*Описание* - твърди желатинови капсули с тяло с бял цвят и бяло капаче.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

При възрастни пациенти Фунголон е показан за лечение на:

* Криптококов менингит (вж. точка 4.4);
* Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4);
* Инвазивна кандидоза;
* Кандидоза на лигавиците, вкл. орофарингеална, езофагеална, кандидурия, и хронична мукокутанна кандидоза.
* Хронична орална атрофична кандидоза (възпаление на устната кухина при носене на протези, soor), ако зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни;
* Вагинална кандидоза, остра и рекурентна, когато локалната терапия не е подходяща;
* Кандидозни баланити, когато локалната терапия не е подходяща.
* Дерматомикози, вкл. *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* и кожни кандида инфекции, когато е показана системна терапия.
* *Tinea unguinium* (онихомикози), когато други антимикотици не са подходящи.

При възрастни пациенти Фунголон е показан за профилактика на:

* Криптококов менингит при пациенти с висок риск за рецидив.
* Орофарингеална или езофагеална кандидоза при *HIV* инфектирани пациенти, които са с висок риск от поява на рецидив.
* За понижаване на инцидентите на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода в година);
* Кандидозни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (пациенти с хематологични малигнени заболявалия на химиотерапия или пациенти с Трансплантация на Хематопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1).

Фунголон е показан при доносени новородени, бебета, кърмачета, дена и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Фунголон се прилага за лечение на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптотококов менингит и за профилактика на кандида инфекции при имунокомпрометирани пациенти. Флуконазол може да се използва като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидиви на криптококов минингит при деца с висок риск (вж. точка 4.4).

Терапията може да започне преди да са известни резултатите от микологичните посевки и другите лабораторни изследвания. След получаване на резултатите, ако е необходимо анти- инфекциозната терапия се коригира.

Официалните ръководства за подходящо прилагане на антимикотици трябва да се спазват.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Дневната доза се определя въз основа на вида и тежестта на гъбичната инфекция. Лечението на инфекции, изискващи многократни дози трябва да продължи докато клиничните показатели и лабораторните тестове покажат отзвучаване на активната гъбична инфекция. Неадекватното лечение може да доведе до рецидив на активната инфекция.

Възрастни

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Индикации | Дозировка | Продължителност на лечението |
| Криптококоза | Лечение на криптококов менингит | Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза:200 до 400 mg дневно | Обикновено най-малко 6 до 8 седмици.При животозастрашаващи инфекции дневната доза може да бъде повишена до 800 mg. |
| Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск | 200 mg дневно | Дневна доза от 200 mg за неопределено време |
| Кокццдиондомикоза |  | 200 до 400 mg | 11 до 24 месеца или по-дълго в зависимост от отговора на пациента. При някои пациенти е подходяща дневна доза от 800 mg и особено при менингит. |
| Инвазивна кандидоза |  | Натоварваща доза: 800 mg през първия ден Последваща доза: 400 mg дневно | Като цяло се препоръчва продължителността на терапията за кандидемия да продължи 2 седмици следнегативната хемокултура и отзвучаване на признаците и симптомите за кандидемия. |
| Лечение на кандидоза на лигавиците | Орофарингеална кандидоза | Натоварваща доза: 200 до 400 mg през първия ден Последваща доза:100 до 200 mg дневно | 7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандцдоза)По-продължително прилагане се изисква при тежко имунокомпрометирани пациенти. |
| Езофагеална кандндоза | Натоварваща доза: 200 до 400 mg през първия ден Последваща доза:100 до 200 mg дневно | 14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза) По-продължително прилагане се изисква при тежко имунокомпрометирани пациенти. |
| Кандидурия | 200 до 400 mg дневно | 7 до 21 дни По-продължително прилагане се изисква при тежко имунокомпрометирани пациенти. |
| Хронична атрофична кацдидоза | 50 mg дневно | 14 дни |
| Хронична мукокутанна кандидоза | 50 до 100 mg дневно | До 28 дни. По-продължително прилагане може да се наложи при тежки инфекции или при инфекции вследствие подчертана имунокомпрометираност. |
| Профилактика на орофарингеална или езофагеална кандцдоза при пациенти инфектирани с HIV. които са с висок риск от поява на рецидив. | Орофарингеална кандидоза | 100 до 200 mg дневно или 200 mg три пъти седмично | Неопределен период от време за пациенти с хронична имунна супресия. |
| Езофагеална кандидоза | 100 до 200 mg дневно или 200 mg три пъти седмично | Неопределен период от време за пациенти с хронична имунна супресия. |
| Генитална кандндоза | * Остра вагинална кандидоза
* Кандидозен баланит
* За понижаване на инцидентите от рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода в година)
 | 150 mg150 mg на всеки трети ден (ден 1, 4 и 7) последвано отподдържаща доза 150 mg седмично | Еднократна дозаПоддържаща доза: 6 месеца |
| Дерматомнкозн | * *-tinea pedis,*
* *-tinea corporis,*
* *-tinea cruris,*
* *-кандида*
* *инфекции*
 | 150 mg еднократно седмично или 50 mg еднократно дневно | 2 до 4 седмици; при *tinea pedis* лечението може да продължи до 6 седмици |
| *-tinea versicolor* | 300 до 400 mg еднократно седмично50 mg еднократно дневно | 1 до 3 седмици2 до 4 седмици |
| * *- tinea unguium (онихомикози)*
 | 150 mg еднократно седмично | Лечението трябва да продължи до израстването на нов незаразен нокът. Ноктите на ръцете и краката израстват повторно в продължение на 3 до 6 месеца или 6 до 12 месеца съответно. Растежът варира индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на хронични инфекции ноктите могат да останат обезформени. |
| Профилактика на кандндозни инфекции при пациенти с продължителна неутропения |  | 200 до 400 mg | Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и продължава 7 дни след отзвучаване на неутропенията и повишаване на броя на неутрофилите над 1 000 клетки за mm3 |

Специални популации

*Пациенти в старческа възраст*

Дозата се коригира в зависимост от бъбречната функция (вж. *Пациенти с нарушена бъбречна функция)*

*Пациенти с нарушена бъбречна функция*

Не се изисква корекция на дозата при еднократно дозиране.

При пациенти (вкл. педиатричната популация) с увредена бъбречна функция, които ще приемат продукта многократно се препоръчва прилагане на 50 до 400 mg (в зависимост от индикациите). След прилагане на първоначална натоварваща доза дневната доза (в зависимост от индикациите) се основава на следната таблица:

|  |  |
| --- | --- |
| Креатининов клирънс (ml/min) | Процент от препоръчителната доза |
| >50 | 100% |
| <50 (без диализа) | 50% |
| редовна диализа | 100% след всяка диализа |

Пациенти, провеждащи редовно диализа трябва да приемат 100% от препоръчителната доза след всяка диализа; в дните без диализа пациентите трябва да приемат редуцирана доза съгласно креатининовия клирънс.

*Пациенти с чернодробни нарушения*

Данните са ограничени, поради което при тази категория пациенти флуконазол се прилага с внимание (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популапия

При деца максималната дневна доза не трябва да надвишава 400 mg.

Продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор, както при подобни инфекции у възрастни пациенти. Фунголон се прилага като еднократна дневна доза.

При педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането *при Пациенти с нарушена бъбречна функция.* Фармакокинетиката на флуконазол не е изследвана при педиатричната популация с нарушена бъбречна функция (за,доносени новородени”, при които често се наблюдава незрялост на бъбреците вж. по-долу).

*Бебета. кърмачета и деиа (от 28 дни до 11 години)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Индикации | Дозировка | Препоръки |
| - Кандидоза на лигавиците | Първоначална доза: 6 mg/kg Поддържаща доза: 3 mg/kg дневно | Първоначалната доза може да се използва в първия ден за по-бързо достигане на равновесна плазмена концентрация. |
| -Инвазивна кандидоза-Криптококов менингит | Доза: 6 до 12 mg/kg дневно | В зависимост от тежестта на заболяването. |
| -Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидиви на криптококов менингит | Доза: 6 mg/kg дневно | В зависимост от тежестта на заболяването. |
| -Профилактика на кандида инфекции при имунокомпрометирани пациенти | Доза: 3 до12 mg/kg дневно | В зависимост от тежестта и продължителността на неутропенията (вж. Дозировка при възрастни). |

*Юноши (от 12 до 17 години):*

Подходящата доза (за възрастни или деца) се определя в зависимост от теглото и пубертетното развитие. Клиничните данни показват, че при деца клирьнсът на флуконазол е по-висок, отколкото при възрастни. Доза от 100,200 и 400 mg при възрастни съответства на 3,6 и 12 mg/kg при деца, за достигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефикасността при кандидоза на гениталиите за педиатричната популация не е установена. Наличните понастоящем данни за безопасност при други индикации за педиатричната популация са описани в точка 4.8. Ако лечението за кандидоза на гениталиите е наложително при подрастващи (от 12 до 17 години) флуконазол се прилага в дози като при възрастни.

*Доносени новородени (0 до 27 дни)*

Новородените екскретират флуконазол бавно. При доносени новородени съществуват известни фармакокинетични данни в подкрепа на режима на дозиране, представен по-долу (вж. точка 5.2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Възрастова група | Дозировка | Препоръки |
| - Доносени новородени (от 0 до 14 дни) | - Прилагат се същите mg/kg, като при бебета, кърмачета и деца (от 28 дни до 11 години) на всеки 72 часа | Не трябва да се надвишава максималната доза от12 mg/kg на всеки 72 часа |
| - Доносени новородени (от 15 до 27 дни) | - Прилагат се същите mg/kg, като при бебета, кърмачета и деца (от 28 дни до 11 години) на всеки 48 часа | Не трябва да се надвишава максималната доза от12 mg/kg на всеки 48 часа |

### Начин на приложение

Фунголон се приема през устата или чрез интравенозна инфузия; начинът на приложение зависи от клиничното състояние на пациента. Капсулите трябва да се поглъщат цепи с достатъчно количество течност, независимо от приема на храна.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към флуконазол, към други азоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* При пациенти, които приемат многократно дневно по 400 mg флуконазол или в по-високи дози едновременното приложение с терфенадин е противопоказано. Данните се основават на резултатите, получени от проучване за лекарствени взаимодействия при многократно прилагане.
* Едновременна употреба с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават

QT интервала и се метаболизират от CYP3A4, като цизаприд, астемизол, пимозцд, хинидин и еритромицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Tinea capitis*

Флуконазол е изследван за лечение на *tinea capitis* при деца. Доказано е, че ефикасността му не превъзхожда тази на гризеофулвин и процентът на успеваемост е по-малко от 20%, поради което не трябва да се прилага за лечение на *tinea capitis.*

*Криптококоза*

Данните за ефикасност на флуконазол при лечение на криптококоза с друга локализация (напр. белодробна или кожна) са ограничени, поради което не може да се препоръча подходящо дозиране.

*Дълбока ендемична микоза*

Данните за ефикасност на флуконазол за лечение на други форми на ендемична микоза, като *паракокцидиоидомикоза, кожно-лимфна споротрихоза* и *хистоплазмоза* са ограничени, поради което не може да се предложи подходящ дозов режим.

*Кандидоза:*

Проучванията показват повишаване на честотата на инфекциите с видове *Candida,* различни от *С. albicans.* Те често са естествено резистентни (напр. *С. krusei* и *С. atiris)* или показват намалена чувствителност към флуконазол (С. *glabrata).* При такива инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия вследствие на неуспешно лечение. Поради това предписващите лекари се съветват да вземат предвид честотата на резистентност към флуконазол при различни видове *Candida.*

*Хепатобилиарна система*

Фунголон трябва да се прилага с внимание на пациенти с чернодробна дисфункция.

В редки случаи при лечение с флуконазол се наблюдава тежко чернодробно увреждане, включително летален изход, предимно при пациенти с тежки заболявания. В случаите на свързаната с флуконазол хепатотоксичност не се наблюдава видима връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Хепатотоксичността при лечение с флуконазол обикновено е обратима след прекъсване на терапията.

Пациенти, при които по време на лечение с флуконазол настъпват промени на чернодробните ензимни тестове, трябва да бъдат проследявани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, насочващи към тежки чернодробни ефекти (по-важни от които са астения, анорексия, персистиращи повдигане и повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва да се прекрати незабавно и да се търси консултация с лекар.

*Сърдечно-съдова система*

Някои азоли, вкл. флуконазол, се свързват с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото проследяване има много редки случаи на удължаване на QT интервала и torsades de pointes при пациенти, приемащи флуконазол. Тези съобщения са предимно при тежко болни пациенти с множество утежняващи рискови фактори, като морфологични сърдечни заболявания, електролитни нарушения и съпътстваща терапия, които може да са допринесли за удължаването на QT интервала.

Флуконазол трябва да се прилага внимателно при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното приложение с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират от CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.5).

*Бъбречна система*

Фунголон трябва да се прилага с внимание на пациенти с бъбречна дисфункция (вж. точка 4.2).

*Халофантрин*

Известно е, че халофантрин удължава QT интервала в препоръчваните терапевтични дози и е субстрат за CYP3A4, поради което едновременното използване на халофантрин с флуконазол не се препоръчва (вж. точка 4.5).

*Дерматологични реакиии*

В редки случаи при лечение с флуконазол са наблюдавани ексфолиативни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациенти със СПИН са по- предразположени към развитие на тежки кожни реакции към много лекарства. Ако по време на лечение на повърхностни гъбичкови инфекции с флуконазол се появи обрив, който може да се дължи на флуконазол, терапията се преустановява. Ако при пациенти, лекувани за инвазивни/системни микози се появи обрив, те трябва да бъдат проследявани внимателно и при поява на булозни лезии или еритема мултиформе, терапията трябва да се преустанови.

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

*Свръхчувствителност*

В редки случаи е наблюдавана анафилаксия (вж. точка 4.3).

*Цитохром Р450*

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е

инхибитор и на CYP2C19. Пациентите, лекувани с флуконазол, които приемат едновременно лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, метаболизиращи се чрез CYP2C9 CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат проследявани (виж т. 4.5).

*Терфенадин*

Едновременното приложение на флуконазол в дневни дози, по-ниски от 400 mg, с терфенадин трябва

внимателно да се мониторира (вж. точки 4.3 и 4.5).

*Надбъбречна недостатъчност*

Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност и това в редки случаи би могло да се отнася и за флуконазол.

Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизон е описана в точка 4.5 Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти.

*Помощни вещества*

Фунголон капсули съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти е противопоказана:*

Цизаприд: Има съобщения за сърдечно-съдови събития, включително torsades de pointes, при пациенти, на които са прилагани едновременно флуконазол и цизаприд. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до сигнификантно повишение на плазмените концентрации на цизаприд и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: Поради сериозни сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc интервала при пациенти, приемащи азолови антимикотици заедно с терфенадин, са проведени проучвания за взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QTc интервала. В друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 до 800 mg флуконазол, е установено, че флуконазол, приложен в дози, равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на терфенадин, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на флуконазол в дози, равни или по-високи от 400 mg, с терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно, с терфенадин трябва внимателно да се мониторира.

Астемизол: Едновременното приложение на флуконазол с астемизол може да понижи клирънса на астемизол. В резултат повишените плазмени концентрации на астемизол могат да доведат до удължаване на QT интервала и в редки случаи до *torsades de pointes.* Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пимозид: Въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo,* едновременното приложение на флуконазол с пимозид може да доведе до инхибиране на метаболизма на пимозид. Повишените плазмени концентрации на пимозид могат да доведат до удължаване на QT интервала и в редки случаи до torsades de pointes. Едновременното приложение на флуконазол и пимозид е противопоказано.

Хинидин: Въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo,* едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин се свързва с удължаване на QT интервала и в редки случаи до *torsades de pointes.* Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: При едновременното приложение на флуконазол с еритромицин се повишава рискът от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsades de pointes)* и следователно от внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация не трябва да се прилага (вж. точка 4.3).

*Едновременното приложение на следните лекарствени продукти не се препоръчва:*

Халофантрин: Флуконазол може да повиши плазмената концентрация на халофантрин поради инхибиращ ефект върху CYP3А4. При едновременното приложение на флуконазол с халофантрин се повишава рискът от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsades de pointes)* и следователно от внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация не трябва да се прилага (вж. точка 4.3).

Амиодарон: Едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да доведе до удължаване на QT интервала. Ето защо, трябва да се внимава, когато двете лекарства се комбинират, особено при висока доза флуконазол (800 mg).

*При едновременното прилагане на следните лекарствени продукти е необходимо да се предприемат предпазни мерки или да се коригира дозата*

*Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол*

Рифампицин: Едновременното приложение на флуконазол и рифампицин е довело до намаляване на площта под кривата с 25% и скъсяване на полуживота на флуконазол с 20%. При пациенти, които получават едновременно рифампицин и флуконазол, трябва да се обмисли повишаване на дозата на флуконазол.

Проучвания за взаимодействия показват, че когато флуконазол се приема перорално с храна, циметидин, антиациди или след лъчетерапия при костно-мозъчна трансплантация абсорбцията му не се повлиява клинично значимо.

Хидрохлоротиазид: Във фармакокинетично проучване за взаимодействие, при едновременно многократно прилагане на хидрохлоротиазид на здрави доброволци, приемащи флуконазол, плазмената концентрация на флуконазол се повишава с 40%. При пациенти, приемащи съпътстваща терапия с диуретици, ефект от такава величина не изисква промяна в дозировката на флуконазол.

*Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти*

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е инхибитор и на CYP2C19. В допълнение към наблюдаваните/причислени взаимодействия по- долу съществува риск от повишаване на плазмените концентрации на съединения, които се метаболизират от CYP2C9 и CYP3A4 при едновременното им приложение с флуконазол. Изисква се повишено внимание, когато се използват тези комбинации и внимателно мониториране на пациентите. Ензим инхибиторният ефект на флуконазол персистира 4-5 дни след прекратяване на лечението поради дългия плазмен полуживот на флуконазол (вж. точка 4.3).

Алфентанил: При едновременно приложение на флуконазол 400 mg и 20 μg/kg алфентанил интравенозно на здрави доброволци AUCio на алфентанил се повишава двукратно, възможно поради инхибиране на CYP3A4 от флуконазол. Може да е необходимо адаптиране на дозата на алденафил.

Амитриптилин. нортриптилин: Флуконазол повишава ефекта на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин се определят в началото на комбинираната терапия и една седмица след това. При необходимост дозата на амитриптилин/нортриптилин трябва се адаптира.

Лмфотерицин В: Едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин В при инфектирани нормални и имуносупресирани мишки показва следните резултати: малък адитивен антимикотичен ефект при системна инфекция с *С. albicans,* липса на взаимодействие при интракраниална инфекция с *Cryptococcus neoformans* и антагонизъм между двете лекарства при системна инфекция с *A. fumigatus.* Клиничната значимост на резултатите, получени от тези проучвания, не е известна.

Антикоагуланти: При постмаркетинговия опит, както и при другите азолови антимикотични средства, са получени съобщения за кървене (суфузии, епистаксис, гастроингестинално кървене, хематурия и мелена), свързани с удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи едновременно флуконазол и варфарин. При едновременно прилагане на флуконазол с варфарин протромбиновото време се удължава до 2 пъти, поради възможно потискане на метаболизма на варфарин от CYP2C9. Протромбиновото време при пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти или индандион, трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагуланта.

Бензодиазепини (краткодействащи), т.е. мидазолам, триазолам: След перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременният прием на 200 mg флуконазол и 7,5 mg мидазолам перорално повишава AUC и елиминационния полуживот съответно 3,7 и 2,2 пъти. При едновременен перорален прием на флуконазол 200 mg дневно и 0,25 mg триазолам AUC и елиминационният живот на триазолам се повишават съответно с 4,4 и 2,3 пъти. По-силен и по- продължителен ефект на триазолам е наблюдаван след едновременен прием с флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли понижаване на бензодиазепиновата доза и пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.

Карбамазепин: Флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин, като се установява повишаване на плазмения карбамазепин с 30%. Съществува риск от развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи адаптиране на дозата на карбамазепин в зависимост от съотношението концентрация/ефект.

Калциеви антагонисти: Някои калциеви антагонисти (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизират чрез CYP3A4. Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на калциевите антагонисти. Препоръчително е често мониториране за нежелани лекарствени реакции.

Целекоксиб: По време на едновременното приложение на флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg) Стлах и AUC на целекоксиб се повишава с 68% и 134% съответно. Може да е необходимо

понижаване на дозата на целекоксиб наполовина, когато се комбинира с флуконазол.

Циклофосфамид: При комбинирана терапия с циклофосфамид и флуконазол се повишават стойностите на билирубина и креатинина в серума. Комбинацията може да се използва, като се има предвид рискът от повишен серумен билирубин и креатинин.

Фентанил: Съобщено е за фатален случай поради възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. Известно е, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил при здрави доброволци. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за възможен риск от респираторна депресия. Възможно е да се наложи корекция на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни иихибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатининкиназата трябва да се мониторира. HMG-CoA редуктазните инхибитори трябва да се спрат, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатининкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

Имуносупресори (циклоспорин. еверолимус. сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. При едновременно лечение с 200 mg флуконазол дневно и циклоспорин 2,7 mg/kg дневно се наблюдава повишаване на AUC 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се понижи дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: Въпреки че няма *in vivo* и *in vitro* проучвания флуконазол може да повиши плазмената концентрация на еверолимус чрез инхибиране на CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол повишава плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране на метаболизма на сиролимус чрез CYP3A4 и Р-гликопротеин. Тази комбинация може да се използва, като се адаптира дозата на сиролимус в зависимост от съотношението ефект/концентрация.

Такролимус: Флуконазол може да повиши до 5 пъти плазмените концентрации на перорално приемания такролимус поради инхибиране на метаболизма на такролимус чрез CYP3A4 в червата. Няма наблюдавани значими фармакокинетични промени, когато такролимус се прилага интравенозно. Повишените стойности на такролимус се свързват с нефротоксичност. Дозата на перорално прилагания такролимус трябва да се намали в зависимост от концентрацията на такролимус.

Лосартан: Флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговия активен метаболит (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават стойностите на артериалното си налягане.

Металон: Флуконазол може да повиши плазмената концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: Cmax и AUC на флурбипрофен се повишават с 23%

и 81% съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, Сmax и AUC на фармакологично активния изомер [S- (+)-ибупрофен] се повишават с 15% и 82% съответно, когато флуконазол се прилага едновременно с рацемичен ибупрофен (400 mg), в сравнение със самостоятелно приложение на рацемичен ибупрофен.

Въпреки че не е специфично проучен, флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на други НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9 (напр. напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчва се често наблюдение за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно приложение на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно води до нарастване на AUC24 на фенитоин със 75% и Сmax със 128%. При едновременно приложение плазмените концентрации на фенитоин трябва да се мониторират, за да се избегне фенитоинова токсичност.

Преднизон: Съобщава се за пациент с чернодробна трансплантация, лекуван с преднизон, който

развива остра надбъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на терапията с флуконазол увеличава активността на CYP3A4, което води до повишен метаболизъм на преднизон. Пациентите на продължително лечение с флуконазол и преднизон трябва да бъдат внимателно проследявани за недостатъчност на надбъбречната кора при спиране на флуконазол.

Рнфабутин: Флуконазол повишава плазмените концентрации иа рифабутин и AUC иа рифабутин се повишава до 80%. Има съобщения за увент при пациенти, при които се прилагат едновременно флуконазол и рифабутин. Прн комбинирана терапия трябва да се имат предвид симптомите на токсичност от рнфабутин.

Саквинавир: Флуконазол повишава AUC на саквинавир с приблизително 50%, Сmax с приблизително 55% и намалява клирънса на саквинавир с приблизително 50%, поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Може да се наложи адаптиране на дозата на саквинавир.

Сулфанилурейни лекарствени продукти: Установено е, че флуконазол удължава плазмения полуживот на едновременно прилаганите перорални сулфанилурейни средства (напр. хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) при здрави доброволци. По време на едновременно приложение се препоръчва често мониториране на кръвната захар и подходящо понижаване на дозата на сулфанилурейния продукт.

Теофилин: В плацебо-контролирано проучване за взаимодействие, след прилагане на 200 mg флуконазол в продължение на 14 дни средният плазмен клирънс на теофилин се понижава с 18%. Пациентите, които приемат високи дози теофилин или при които рискът от поява на теофилинова токсичност по други причини е висок, трябва да се наблюдават за признаци на теофилинова токсичност, докато приемат флуконазол. Терапията трябва да се модифицира, ако възникнат признаци на токсичност.

Винка алкалоиди: Въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите (напр. винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект на CYP3A4.

Витамин А: При пациент, приемащ комбинирана терапия с трансретиноидна киселина (киселинна форма на витамин А) и флуконазол са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с ЦНС под формата на церебрален псевдотумор, които са отзвучали при прекратяване на лечението с флуконазол. Тази комбинация може да се използва, но трябва да се има предвид рискът за ЦНС нежелани реакции.

Вориконазол: (CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор): При едновременно перорално приложение на вориконазол (по 400 mg на 12 часа през ден 1-ви, след което по 200 mg на 12 часа в продължение на 2,5 дни) и флуконазол (по 400 mg на ден 1-ви, след което по 200 mg за 24 часа в продължение на 4 дни) на 8 здрави мъже доброволци стойностите на Стах и AUCt на вориконазол се повишават средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%) съответно. Не е установено при какви редуцирани дози или при каква честота на приложение се елиминират тези ефекти. Необходимо е мониториране на вориконазол свързаните нежелани събития, когато вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Зидовудин: Флуконазол повишава Сmax и AUC на зидовудин с 84% и 74% съответно, поради приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотьт на зидовудин е също така удължен с приблизително 128% при комбинирана терапия с флуконазол. Пациентите, получаващи тази комбинация, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на нежелани реакции, свързани със зидовудин. Възможно е да се наложи понижаване надозата на зидовудин.

Азитромицин: В открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на еднократна перорална доза азитромицин 1 200mg върху фармакокинетикага на еднократна перорална доза флуконазол 800 mg, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетикага на азитромицин. Не е установено сигнификантно фармакокинетично взаимодействие между флуконазол и азитромицин.

Перорални контрацептиви: Проведени са две фармакокинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са установени значими ефекти върху хормоналното ниво при проучването с 50 mg флуконазол, докато при 200 mg дневно площта под кривата на етинилестрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно с 40% *и* 24%. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### *Бременност*

Едно обсервационно проучване показва наличие на увеличен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първото тримесечие.

Данните от няколко хиляди бременни жени, лекувани с кумулативна доза ≤150 mg флуконазол, приложени през първия триместър, не показват повишение на общия риск от малформации на фетуса. В едно голямо обсервационно кохортно проучване експозицията на перорален флуконазол през първия триместър се свързва с леко повишен риск от мускулно-скелетни малформации, съответстващи на приблизително 1 допълнителен случай на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози ≤450 mg, в сравнение с жени, лекувани с азоли за локално приложение, и на приблизително 4 допълнителни случая на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози над 450 mg. Коригираният относителен риск е 1,29 (95% CI 1,05 до 1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95% CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Съобщава се за множествени вродени аномалии при деца (вкл. брахицефалия, дисплазия на ушите, прекадено голяма предна фонтанела, изкривяване на фемура и радио-хумерална синостоза), чиито майки са лекувани най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между употребата на флуконазол и тези събития не е ясна.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Флуконазол не трябва да се прилага по време на бременност в стандартни дози и кратковременно, освен в случай на крайна необходимост.

По време на бременност флуконазол не трябва да се прилага във високи дози и за продължително, освен при животозастрашаващи инфекции.

### *Кърмене*

Флуконазол се открива в кърмата в концентрации, по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да продължи след прилагане на еднократна стандартна доза от 200 mg или по-малко. Не се препоръчва кърмене след многократно прилагане или след прилагане на високи дози флуконазол.

### *Фертилитет*

Флуконазол не оказва влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове (вж. точка 53).

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на флуконазол върху способността за шофиране и работата с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможна поява на змайване и гърчове (вж. точка 4.8), когато приемат флуконазол и да бъдат посъветвани да се шофира и да не работят с машини в случай, че се наблюдават тези симптоми.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (>1/10) са: главоболие, болка в областта на корема, диария, повдигане, повръщане, повишени стойности на аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта и обрив.

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с лечението с флуконазол (вж. точка 4.4).

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с флуконазол със следните честоти: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Системо- органна класификация | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Анемия | Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения |  |
| Нарушения на имунната система |  |  | Анафилаксия |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето |  | Понижен апетит | Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридеми я, хипокалиемия |  |
| Психични нарушения |  | Сомнолентност, инсомния |  |  |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Гърчове, парестезия, замайване, промяна във вкуса | Тремор |  |
| Нарушения на ухото и лабиринта |  | Вертиго |  |  |
| Сърдечни нарушения |  |  | *Torsades de pointes* (вж. точка 4.4), удължаване на QT интервала (вж.точка 4.4) |  |
| Стомашно- чревни нарушения | Болка в областта на корема, повръщане, диария, повдигане | Констипация, диспепсия, флатуленция, сухота в устата |  |  |
| Хепатобнлиарн и нарушения | Повишени стойности на аланинаминотрансферазат а (вж. точка 4.4), повишени стойности на аспартатминотрансферазат а (вж. точка 4.4), повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4) | Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишаване на билирубина (вж. точка 4.4) | Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4) |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив (вж. точка 4.4) | Лекарствени ерупции (вж. точка 4.4)\*, уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, повишеноизпотяване | Токсична епидермална некролиза (вж. 4.4), синдром на Stevens-Johnson (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна- пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, едем на лицето, алопеция | Лекарственареакция сеозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан |  | Миалгия |  |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Умора, неразположение , астения, температура |  |  |

\*включително фиксирана лекарствена ерупция

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични проучвания, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул.,Дамян Груев” № 8,1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Има съобщения за предозиране с флуконазол с поява на халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение (с подпомагащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).

Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; форсираната диуреза може да повиши скоростта на елиминиране. Тричасова хемодиализа намалява плазмените концентрации с приблизително 50%.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, триазолови производни.

АТС код J02АС01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимикотик. Основно действа като потиска цитохром P450 опосредстваната 14-алфа-ланостерол деметилация при гъбичките, важна стъпка в биосинтеза на ергостерол. Кумулирането на 14-алфа-метил стеролите корелира с последващото понижаване на ергостерол в клетъчната мембрана и вероятно е отговорно за антифунгалната активност на флуконазол. Флуконазол показва по-висока селекгивност към цитохром Р450 ензимна система на гъбичките, отколкото към цитохром Р450 ензимна система на бозайниците.

Прилаган в доза 50 mg дневно в продължение на 28 дни, флуконазол не оказва ефект върху плазмените концентрации на тестостерон при мъже или върху концентрацията на стероидите при жени в детеродна възраст. Прилаган в дози от 200 до 400 mg дневно не оказва статистически значим ефект върху стойностите на ендогенните стероиди или на АСТН стимулиран отговор при здрави мъже доброволци. Проучвания за взаимодействие с антипирин показват, че еднократно или многократно прилагане на дози от 50 mg не оказват влияние въху неговия метаболизъм.

*In vitro* чувствителност

*In vitro* флуконазол показва антимикотична активност срещу по-честите клинични видове *Candida* (вкл. *С. albicans, С. parapsilosis, С. tropicalis). Cglabrata* показва намалена чувствителност към флуконазол, докато *С. krusei* и *С. auris* са резистентни към флуконазол. Флуконазол показва *in vitro* активност срещу *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gatii,* както и срещу ендемичните плесени *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis.*

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

В проучвания върху животни е установена корелация между МНК и ефикасността при експериментални микози, причинени от *Candida spp.* В клинични проучвания линейната връзка между AUC и дозата флуконазол е почти 1:1. На лице е пряка непълна връзка между AUC или дозата и успешния клиничен отговор при лечението на орална кандидоза и в по-малка степен при лечението на кандидемия. Подобно излекуване е по-малко вероятно за инфекции, причинени от щамове с високи МНК към флуконазол.

Механизъм на резистентност

*Candida spp.* развиват множество механизми на резистентност към азолови антимикотици. При гъбични видове, които развиват един или повече механизми на резистентност обикновено МИК към флуконазол са високи, което се отразява неблагоприятно на клиничната ефикасност *in vivo.*

Има съобщения за суперинфекция, предизвикана от видове *Candida,* различни от *С. albicans,* които често имат присъща намалена чувствителност (С. *glabrata)* или резистентност към флуконазол (напр. С. *Krusei, С. auris).* При такива инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия.

Граници на чувствителност (съгласно EUCAST)

На основата на анализите от фармакокинетичните/фармакодинамични (ФК/ФД) данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор EUCAST-AFST (Европейски Комитет по Тестване на Антимикробна Чувствителност - субкомитет по Тестване на Антимикотична Чувствителност) определя границите на чувствителност към флуконазол за *Candida spp.* (EUCAST Флуконазол документ обосновка (2007) - версия 2). Границите са разделени на две - на несвързани с вида; определени на базата на ФК/ФД данни, които не зависят от разпределението на МИК за специфичните видове и на видово свързани за основните причинители на инфекции при хора. Границите на чувствителност са представени в таблицата по-долу:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антимикотик | Граници на чувствителност, свързани с вида (S≤/R>) | Граници на чувствителност, не свързани с видаА (S≤/R>) |
|  | Candida albicans | Candida glabrata | Candida krusei | Candida parapsilosis | Candida tropicalis |  |
| Fluconazole | 2/4 | IE | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = чувствителни; R = резистентни

A = Граници на чувствителност, несвързани с вида; определени на базата на ФК/ФД данни, които не зависят от разпределението на МНК за специфичните видове. Използват се само за организми, за които специфичните граници на чувствителност не са определени.

-- = Тестване за чувствителност не се препоръчва, тъй като видът не се поддава на терапия с флуконазол

IE = Има недостатъчно данни, че видът се поддава на успешно лечение с флуконазол.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на флуконазол са сходни след интравенозно или перорално приложение.

### Абсорбция

След перорално приложение флуконазол се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90% от концентрациите, които се достигат след интравенозно въвеждане. Абсорбцията от гастроинтестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0,5 и 1,5 часа след приема. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от равновесните концентрации се достигат на 4-5 ден след многократно приложение на еднократна дневна доза. Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, позволява достигане на 90% от равновесните плазмени концентрации на втория ден след началото на лечението.

### Разпределение

Обемът на разпределение е близък до обема на водата в организма. Свързването с плазмените протеини е ниско (11-12%).

Флуконазол прониква добре във всички изследвани телесни течности. Концентрациите на флуконазол в слюнката и храчката са близки до тези в плазмата. При пациенти с микотичен менингит концентрациите на флуконазол в цереброспиналната течност са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

Високи концентрации на флуконазол в кожата, превишаващи плазмените, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Флуконазол кумулира в стратум корнеум. След прилагане на доза от 50 mg еднократно дневно концентрацията на флуконазол в плазмата след 12 дни е 73 pg/g, като 7 дни след прекратяване на лечението тя е от порядъка на 5,8 pg/g. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на флуконазол в стратум корнеум на седмия ден са 23,4 pg/g и съответно седем дни след втората доза са все още 7,1 μg/g.

Концентрацията на флуконазол в ноктите след 4 месеца лечение при доза 150 mg веднъж седмично е съответно 4,05 μg/g при здрави и 1.8 μg/g при заразени нокти. Концентрации на флуконазол се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

### Биотрансформация

Флуконазол се метаболизира в незначителна степен. След прилагане на белязана с радиоактивен елемент доза само 11% се елиминира променена в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на изоензими CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

### Елиминиране

Елиминационният полуживот на флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречният, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообращението.

Дългият елиминационен полуживот създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза, а за лечение на останалите микози - с еднократен дневен и еднократен седмичен прием на лекарството.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) полуживотът се удължава от 30 на 98 часа и се изисква съответното редуциране на дозата. Флуконазол се отстранява от плазмата чрез хемодиализа и в по-ниска степен при перитонеална диализа. След 3 часова хемодиализа около 50% флуконазол се елиминира от кръвта.

Фармакокинетика при деца

Фармакокинетичните данни са оценени при 113 пациенти в 5 клинични изпитвания: 2 изпитвания с приложение на единична доза, 2 изпитвания с многократно дозиране и едно изпитване при преждевременно родени деца. Данните от едно изпитване са били невъзможни за интерпретиране, поради извършени промени в лекарствената форма по време на изследването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел

След приложение на 2-8 mg/kg флуконазол на деца на възраст между 9 месеца и 15 години е установена AUC от около 38 μg.h/ml при доза 1 mg/kg. Средният плазмен елиминационен полуживот на флуконазол варира между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е около 880 ml/kg след многократно приложение. По-дълъг плазмен полуживот на флуконазол от около 24 часа е бил установен след еднократно дозиране. Това е сравнимо с елиминационния полуживот на флуконазол след еднократно приложение на 3 mg/kg венозно на деца на възраст от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение в тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетични изследвания при преждевременно родени. Средната възраст при първо дозиране е била 24 часа (в рамките 9-36 часа), а средното тегло при раждане е било 0,9 kg (в рамките 0,75-1,10 kg) при 12 преждевременно родени със средна гестационна възраст от около 28 седмици. Седем пациенти са завършили протокола; флуконазол е приложен чрез интравенозна инфузия в доза 6 mg/kg, прилагана на всеки 72 часа за максимум пет дози. Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (в рамките от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (в рамките от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (в рамките от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата (μg.h/ml) е 271 (в рамките от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките от 292 до 734) на седмия ден, и е намаляла средно до 360 (в рамките от 167 до 566) на тринадесетия ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е 1183 (в рамките от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (в рамките от 510 до 2130) на седмия и 1328 (в рамките от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

Фармакокинетика пои папиенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване върху 22 пациенти на възраст 65 и над 65 години с еднократно прилагане на 50 mg флуконазол. Десет от пациентите приемат диуретици, като съпътстваща терапия. Стойностите на Сmax 1,3 часа след дозирането са от порядъка 1 ,54 μg/ml. Средните стойности на AUC са 76,4 ±20,3 μg.h/ml, а на терминалния полуживот- 46,2 часа. Стойностите на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните, установените при млади мъже доброволци. Едновременният прием на диуретици не повлиява

статистически значимо AUC или Сmax. Като допълнение креатининовият клирънс на (74 ml/min), процентът на екскретирания непроменен флуконазол в урината (0-24 часа, 22%) и бъбречният клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в старческа възраст са като цяло с по-ниски стойности от тези, установени при млади доброволци. Промяната на параметрите на флуконазол при пациенти в старческа възраст е свързана с понижената бъбречна функция, характерна за тази възрастова група.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

В неклиничните изпитвания са наблюдавани ефекти само в дози, които слабо надвишават релевантните дози за клинична употреба.

Каниерогенеза:

Няма данни за канцерогенен потенциал на флуконазол при мишки и при плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози от 2,5, 5 или 10 mg/kg/дн (приблизително 27 пъти по-високи от препоръчваните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/дн, е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом.

Репродуктивна токсичност:

Флуконазол не оказва влияние върху фертилигета на женски или мъжки плъхове при перорално приложение на дневни дози от 5,10 или 20 mg/kg или парентерално в доза 5,25 или 75 mg/kg. При дози от порядъка на 80 до 320 mg/kg, приложени върху плъхове се повишава ембриолеталитетьт и честотата на феталните аномалии, вкл. деформирани ребра, разцепване на небцето и анормална кранио-фациална осификация.

Няма ефекти върху плода при дози от 5 или 10 mg/kg; повишаване на феталните анатомични аномалии (увеличен брой ребра, разширено бъбречно легенче) и забавяне на осификацията се наблюдават при прилагане на по-високи дози от порядъка на 25 и 50 mg/kg.

В едно перинатално проучване при плъхове е установено, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистоция и пролонгиране на раждането при няколко животни. Такъв ефект не е наблюдаван при доза от 5 mg/kg. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Въздействието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9,1407 София

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20030544

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.07.2003 г.

Дата на последно подновяване: 13.11.2008 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

18.02.2021