ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Приложение 1
20010433
ВБ/МК/МР - 53144
29. 01. 2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИКОМАКС 150 mg капсули, твърди
MYCOMAX 150 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка твърда капсула съдържа 35,25 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Mycomax 150: твърди непрозрачни желатинови капсули със синьо-зелена горна част, тялото е бяло с черен надпис "MYCO 150", съдържащи почти бял до жълтеникав прах, които могат да бъдат компресирани във формата на малки цилиндри .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Микомакс е показан при следните гъбични инфекции, (вж. точка 5.1).

Микомакс е показан при възрастни за лечение на:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4).
- Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4).
- Инвазивна кандидоза
- Кандидоза на лигавиците, включително орофарингеална, езофарингеална кандидоза, кандидурия и хронична лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атрофична кандидоза (възпаление на устата в резултат на зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни
- Вагинална кандидоза, остра или рекурентна, когато локалното лечение не е подходящо.
- Кандидозен баланит, когато локалното лечение не е подходящо.
- Дерматомикоза, включително *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна инфекция с *candida,* когато е показано системно лечение.
- *Tinea unguinium (онихомикоза),* когато се счита, че други агенти не са подходящи.

Микомакс е показан при възрастни за профилактика на:

- Рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.
- Рецидив на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти, инфектирани с HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

Микомакс е показан при новородени на термина, кърмачета, малки деца, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Микомакс се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагиална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Микомакс може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит, при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).
Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимикотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватна продължителност на лечение може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

Показание		**Дозировка**	**Продължителност на лечението**
Криптококоза	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg веднъж дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив при криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg веднъж дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg веднъж дневно	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се прилагат 800 mg дневно.

Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза; 800 mg през първия ден. Последваща доза: 400 mg веднъж дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията
Лечение на кандидоза на лигавиците	Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg веднъж дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg веднъж дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	Кандидурия	200 mg до 400 mg веднъж дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg веднъж дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg веднъж дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция
Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	- Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg веднъж дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	- Езофагиална кандидоза	100 mg до 200 mg веднъж дневно или или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	- Остра вагинална кандидоза - Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	- Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.
Дерматомикози	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - *candida* инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на *tinea pedis* може да продължи до 6 седмици
	- *tinea versicolor*	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици
	- *tinea unguium* (*онихомикоза*)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израсне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани.
Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg веднъж дневно	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm^3.

Специални популации

Старческа възраст
Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане
Микомакс се екскретира преимуществено в урината като неизменено активно вещество. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата.
При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

препоръчваната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	**Процент от препоръчителната доза**
>50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Хемодиализа	100% след всяка диализа

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане
Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация
При педиатричната популация не бива да се превишава максималната дневна доза от 400 mg.

Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Микомакс се прилага като еднократна дневна доза.

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Кърмачета, малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):

Показание	**Дозировка**	**Препоръки**
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg веднъж дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg веднъж дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Профилактика на *Candida* при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg веднъж дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години):
В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефикасността при показанието за генитална кандидоза при педиатричната популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

са описани в точка 4.8. Ако лечението на генитална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термина (0 до 27 дни):
Новородените отделят флуконазол бавно. Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Новородени на термин (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

Начин на приложение
Флуконазол може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Лекуващият лекар трябва да предпише най-подходящата фармацевтична форма и количество на активното вещество в зависимост от възрастта, теглото и дозата. Капсулната форма не е пригодна за употреба при кърмачета и малки деца. Съществуват перорални течни форми на флуконазол, които са по-подходящи при тази популация.

Капсулите трябва да се приемат цели и не зависят от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Микомакс като многократна доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis
Флуконазол е проучван при лечението на *tinea capitis* при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20%. По тази причина Микомакс не бива да се използва при *tinea capitis.*

Криптококоза
Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Дълбоки ендемични микози

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокцидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система
Микомакс трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна дисфункция (вж. точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност
Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност и това, макар и рядко се наблюдава и при флуконазол.
Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизолон е описана в точка 4.5."**Ефекти на флуконазол върху други лекарствени продукти".**

Хепатобилиарна система
Микомакс трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Флуконазол се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система
Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. Флуконазол предизвиква удължаване на QT чрез ихибиране на потока на йоните във волтаж-зависимите калиеви канали (I). Удължаването на QT, причинено от други лекарствени продукти (като амиодарон), може да бъде увеличено посредством инхибиране на цитохром P450 (CYP) 3A4. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи флуконазол. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринасящо. Пациентите с хипокалемия и изявена сърдечна недостатъчност са с повишен риск от поява на животозастрашаващи камерни аритми и torsades de pointes.

Микомакс трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния.

Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж точка 4.3 и 4.5).

Халофантрин
Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дерматологични реакции
По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развиват тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.

Свръхчувствителност
Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром P450
Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Микомакс и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин
Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества
Капсулите съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 *torsade de pointes*, при пациенти, на които са прилагани флуконазол и цизаприд едновременно. 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 нива 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 върху тези 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

удължаване на QT и редки случаи на *torsade 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 и редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и пимозид е противопоказано (вж. точка 4.3).

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 е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание:

Амиодарон: едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да удължи QT интервала. Необходимо е повишено внимание, ако се налага едновременно приложение на флуконазол и амиодарон, особено с фликоназол във висока доза (800 mg).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага предпазни мерки и адаптиране на 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 времето на полуживот на флуконазол с 20%. При пациенти, които получават едновременно рифампицин и флуконазол, трябва да се обмисли повишаване на дозата на флуконазол.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол

Хидрохлоротиазид: Във едно фармакокинетично проучване за взаимодействия едновременното приложение на многократни дози хидрохлоротиазид,при здрави доброволци, приемащи флуконазол е довело до повишаване на плазмените концентрации на флуконазол с 40%. Ефект от тази величина не би трябвало да налага промяна в дозовия режим на флуконазол, при лица , приемащи едновременно диуретици.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е умерен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и 3A4. Флуконазол е също е мощен инхибитор и на изоензим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните

документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизирани от CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторират. Ефектът на ензимното инхибиране на флуконазол продължава 4-5 дни след спиране на лечението с флуконазол поради дългия полуживот на флуконазол (вж. точка 4.3).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC_{10} на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Може да е необходимо адаптиране на дозата на алфентанил.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол повишава ефекта на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин могат да бъдат измервани в началото на комбинираната терапия и след една седмица. Дозата на амитриптилин/нортриптилин трябва да се адаптира, ако е необходимо.

Амфотерицин Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имуносупресирани мишки показва следните резултати: малък адитивен антимикотичен ефект при системна инфекция с *C.albicans*, липса на взаимодействие при интракраниална инфекция с *Cryptococcus neoformans* и антагонизъм между двете лекарства при системна инфекция с *Aspergilus 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, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена), свързани с удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи едновременно флуконазол и варфарин. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип или инданедионови антикоагуланти едновременно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагулантите.

Бензодиазепини (кратко действащи), напр. мидазолам, триазолам: след перорално приложение на мидазолам, флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триазолам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триазолам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.

Карбамазепин: флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в 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 на нежеланите лекарствени реакции.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Целекоксиб: по време на едновременното приложение на флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg) C_{max} и AUC на целекоксиб се повишава с 68% и 134% съответно. Половината от дозата целекокосиб може да бъде достатъчна когато се комбинира с флуконазол.

Циклофосфамид: комбинирана терапия с циклофосфамид и флуконазол води до повишение на билирубин и креатинин в серума. Комбинацията може да се използва, като се има предвид риска от повишен серумен билирубин и креатинин.

Фентанил: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, 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 креатинкиназата или се диагностицира или предполага миопатия/рабдомиолиза.

Ибрутиниб: умерените инхибитори на CYP3A4 като флуконазол повишават плазмените концентрации на ибрутиниб и могат да повишат риска от токсичност. Ако такава комбинация не може да бъде избегната, намалете дозата на 280 mg веднъж дневно (две капсули) за времето на приложение на инхибитора и осигурете щателно клинично проследяване.

Ивакафтор: едновременното приложение с ивакафтор – потенциатор на трансмембранния регулаторен белтък, наречен CFTR-протеин (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), повишава 3 пъти експозицията на ивакафтор и 1,9 пъти експозицията на хидроксиметил-ивакафтор (M1). Препоръчва се намаляване на дозата на ивакафтор до 150 mg веднъж дневно при пациенти, приемащи едновременно умерени CYP3A4 инхибитори, като флуконазол и еритромицин.

Олапариб: умерените инхибитори на CYP3A4 като флуконазол повишават плазмените концентрации на олапариб – съпътстващата им употреба не се препоръчва. Ако комбинирането им не може да се избегне, дозата олапариб да бъде ограничена до 200 mg два пъти дневно.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: Въпреки, че не е проучен *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да повиши серумните концентрации на еверолимус чрез инхибиране на CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повишава плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране на метаболизма на сиролимус чрез CYP3A4 и P-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 серумните концентрации на перорално приемания такролимус поради инхибиране на метаболизма на такролимус чрез CYP3A4 в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

червата. Няма наблюдавани значими фармакокинетични промени, когато такролимус се прилага интравенозно. Повишените нива 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 кръвното си налягане.

Метадон: Флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: C_{max} и AUC на флурбипрофен се повишават с 23% и 81% съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, C_{max} 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 нежеланите лекарствени реакции и токсичност, свързани с НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC_{24} на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторират, за да се избегне фенитоинова токсичност.

Преднизон: Има съобщение за един случай при чернодробно трансплантиран пациент, лекуван с преднизон, който развива остра надбъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на флуконазол причинява увеличение на 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.

Рифабутин: Флуконазол повишава серумните концентрации на рифабутин, което води до повишаване на AUC на рифабутин с до 80%. Има съобщения за увеит при пациенти, при които се прилагани едновременно флуконазол и рифабутин. При комбинирана терапия трябва да се имат предвид симптомите на токсичност от рифабутин.

Саквинавир: Флуконазол повишава AUC и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50% и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на P-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

Сулфанилурейни лекарствени продукти: Установено е, че флуконазол удължава серумния 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 намаление на дозата на сулфанилурейния продукт.

Теофилин: В плацебо-контролирано проучване за взаимодействие приложението на флуконазол 200 mg за 14 дни води до намаление на средния плазмен клирънс на теофилин с 18%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Пациентите, които получават високи дози теофилин или които поради други причини са с висок риск от теофилинова токсичност, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на теофилинова токсичност, докато приемат флуконазол. Терапията трябва да се модифицира, ако възникнат признаци на токсичност.

Тофацитиниб: експозицията на тофацитиниб е повишеа, когато тофацитиниб се прилага в съпътстващо с други лекарствени продукти, които предизвикват умерено инхибиране на CYP3A4, така и мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол). По тази причина се препоръчва намаляване на дозата на тофацитиниб на 5 mg веднъж дневно, когато се комбинира с такива лекарствени продукти.

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

Витамин А: Има съобщение при един пациент, приемащ комбинирана терапия с транс-ретиноидна киселина (киселинна форма на витамин А) и флуконазол, при който са възникнали нежелани лекарствени реакции, свързани сЦНС под формата на церебрален псевдотумор, които са отзвучали при спиране на лечението с флуконазол. Тази комбинация може да се използва, но трябва да се има предвид риска за ЦНС нежелани реакции.

Вориконазол: (инхибитор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): Едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазил перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на Cmax и AUCτ на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: Флуконазол повишава Cmax и AUC на зидовудин с 84% и 74% съответно поради приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотът на зидовудин е също така удължен с приблизително 128% при комбинирана терапия с флуконазол. Пациентите, получаващи тази комбинация, трябва да бъдат наблюдавани за развитието на нежелани реакции, свързани със зидовудин.

Азитромицин: В открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на единична перорална доза азитромицин 1200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза флуконазол 800 mg, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетиката 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.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дн.) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между употребата на флуконазол и тези събития не е ясна.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е абсолютно наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не бива да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене
Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации сходни на тези в плазмата (вж. точка 5.2). Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 150 mg флуконазол. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол. Ползите от кърменето за развитието и здравето трябва да се вземат предвид заедно с клиничните нужди на майката от флуконазол и да се съпоставят с възможните нежелани реакции от флуконазол при кърмачето или от подлежащото състояние на майката.

Фертилитет
Флуконазол не влияе върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на флуконазол върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Микомакс и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава (>1/10) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

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 и <1/10); Нечести: (≥ 1/1000 и ≤1/100); Редки: (≥ 1/10,000 и ≤1/1000); Много редки: (≤ 1/10,000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолистеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия	
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние		

Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замайване, нарушения на вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго		
Сърдечни нарушения			*Torsade de pointes* (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата		
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (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)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4*), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска		

*включително фиксиран лекарствен обрив

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, свързани по време на педиатричните клинични изпитвания, като се изключи показанието генитална кандидоза, 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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение.
В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).
Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; предизвикване на обилна диуреза може да повиши степента на елиминиране. Три-часова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови производни
АТС код: J02AC01

Механизъм на действие
Флуконазол е триазолов антимикотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медиираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимикотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детеродна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност
Флуконазол показва антимикотична активност *In vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. Krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii,* както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis.*

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика
При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка AUC и дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия.

По подобен начин, лечението е по-малко вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

Механизъм/ми на резистентност
Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимикотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))
Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	**Видово-свързани гранични стойности (S≤R>)**					**Невидово свързани гранични стойности[A] S≤/R>**
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен
A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.
-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.
IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства 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 стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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
Привидният обем 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 в ЦСТ са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

Високи концентрации в кожата, превишаващи серумната, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Флуконазол кумулира в стратум корнеум. При доза 50 mg дневно концентрацията на флуконазол след 12 дни е 73 μg/g и седем дена след прекратяване на лечението е все още 5,8 μg/g. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на флуконазол в стратум корнеум на седмия ден са 23,4 μg/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 болни нокти. Концентрации на флуконазол се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

Биотрансформация
Флуконазол се метаболизира в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Елиминиране
Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, 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 кръвообръщението.

Дългото време на 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) времето на полу живот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при кърмене
В едно фармакокинетично проучване при десет кърмещи жени, които временно или за постоянно са спрели кърменето на своите деца, се прави оценка на концентрациите на флуконазол в плазмата и в майчиното мляко в средна концентрация приблизително 98% от тази в майчината плазма. Средният пик на концентрацията в майчиното мляко е 2,61 mg/l 5,2 часа след приема на дозата. Очакваната дневна доза флуконазол за кърмачето от майчиното мляко (приема се, че средната консумация на мляко е 150 ml/kg/ден) на база на средния пик на концентрацията в млякото е 0,39 mg/kg/ден, която е приблизително 40% от препоръчваната неонатална доза (възраст < 2 седмици) или 13% от препоръчваната доза за кърмчетата с кандидоза на лигавиците.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средният елиминационен полуживот от плазмата е варирал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на елиминационния полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с полуживота след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола;
Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният полуживот е бил 74 часа (вариращо от 44 до 185 часа) през първия ден и е намаляло с времето средно до 53 часа (вариращо от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (вариращо от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата (mcg.h/ml) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 – 734) на седмия и е намаляла средно до 360 (от 167 до 566) на тринадесетия ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1183 (от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (от 510 до 2130) на седмия и 1328 (от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст > 65 години, получаващи еднократна перорална доза от 50 mg флуконазол. Десет от тези пациенти са получавали съпътстваща терапия с диуретици. C_{max} е била 1,54 µg/ml и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била 76,4 ± 20,3 µg.h/ml, а средният терминален полуживот – 46,2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните стойности, съобщавани при здрави млади мъже-доброволци. Едновременното приложение на диуретици не е променило сигнификантно AUC или C_{max}. В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство, екскретирано с урината (0 – 24 ч., 22%) и изчисленият бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в напреднала възраст общо са по-ниски от тези при по-млади доброволци. Следователно, промяната в елиминирането на флуконазол при пациенти в напреднала възраст изглежда са свързани с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Карциногенност

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 2 – 5 пъти по-високи от препоръчваните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/ден, е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Мутагенност
Флуконазол, със или без метаболитно активиране, е показал отрицателни резултати в тестове за мутагенност при 4 щама от *Salmonella Typhimurium* и в миши лимфом L5178Y система. Цитогенетичните проучвания *in vitro* (клетки от миши костен мозък, след перорален прием на флуконазол) и *in vitro* (лимфоцити от хора, изложени на флуконазол при доза 1000 µg/ml) не показват данни за хромозомни мутации.

Репродуктивна токсичност
Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 µg/kg или парентерално в доза 5,25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че прилагането на 20 mg/kg перорално води до леко забавяне на началото на родилния процес, а интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко четириноги животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родилния процес съответства на специфично за различните видове понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високи дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натирев лаурил сулфат
Магнезиев стеарат
Титанов диоксид
Желатин
Патент синьо V
Черно мастило

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Вид опаковка: Блистер PVC или PVC/PE/PVDC, алуминиево фолио, листовка и картонена кутия.
Количество в 1 опаковка: 1 или 3 капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
Dolni Mecholupy 130
10237 Prague 10
Чешка Република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010433

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

Дата на първо разрешаване: 02.05.2001
Дата на последно подновяване: 31.08.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29.10.2020 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *