

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ексомакс 2 mg/ml инфузионен разтвор
Exomax 2 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всяка бутилка съдържа:

Бутилка от 50 ml	Бутилка от 100 ml	Бутилка от 200 ml
Флуконазол 100 mg	Флуконазол 200 mg	Флуконазол 400 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ексомакс 2 mg/ml инфузионен разтвор представлява 0,9% воден разтвор на натриев хлорид, опакован в безцветни стъклени бутилки (USP Type I) от 50 ml, 100 ml или 200 ml. Той е стерилен, апиrogenен, бистър и безцветен разтвор,

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Флуконазол е показан за лечение на следните гъбични инфекции (виж точка 5.1.).

Флуконазол е показан при възрастни за лечение на следните състояния:

- криптококов менингит (виж точка 4.4.);
- кокцидиоидомикоза (виж точка 4.4.);
- инвазивна кандидоза;
- кандидоза на лигавиците, включваща орофарингеална, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична кожно-лигавична кандидоза;
- хронична орална атрофична кандидоза (вследствие на стоматологични манипулации), ако оралната хигиена или локалното лечение са недостатъчни,

Флуконазол е показан при възрастни за профилактика на:

- рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от възникване на повторна поява;
- рецидив на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти, болни от СПИН, при които съществува висок риск от възникване на повторна поява;



- профилактика на гъбични инфекции при пациенти с хронична неутропения (например пациенти на химиотерапия, страдащи от злокачествени хематологични заболявания или пациенти след трансплантиране на хемопоеични стволови клетки (виж точка 5.1.));

Флуконазол е показан при новородени на термина, кърмачета, деца и юноши, на възраст между 0 и 17 години:

- флуконазол се използва за лечение на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококов менингит и профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти. Флуконазол може да бъде използван като поддържаща терапия за профилактика на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от възникване на повторна поява (виж точка 4.4.).

Лечението може да бъде започнато преди резултатите от културелните изследвания и други лабораторни резултати да са известни; въпреки това, в момента, в който резултатите са налични, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

Необходимо е да се вземат под внимание официалните ръководства за правилната употреба на антимикотици.

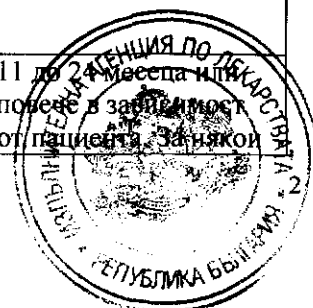
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

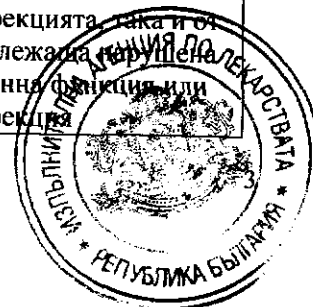
Дозата на флуконазол трябва да се определи въз основа на вида и тежестта на гъбичната инфекция. Лечението на инфекции, изискващи многократно прилагане, трябва да бъде продължено, докато клиничните параметри и лабораторните тестове покажат, че активната гъбична инфекция е елиминирана.

Възрастни:

Показание		Дозировка	Продължителност на лечение
Криптококоза	• лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg първи ден; Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено минимум 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg.
	• поддържаща терапия, която да предотврати повторна поява на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
Кокцидиомикоза		200 mg до 400 mg	11 до 24 Месеца или повече в зависимост от пациента. За всяко



			инфекции, особено при инфекции на менингите, може да бъде приложена доза от 800 mg.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза: 800 mg първи ден; Последваща доза: 400 mg дневно	Обикновено продължителността на препоръчаното лечение при кандидемия продължава 2 седмици след първия отрицателен кръвен културелен резултат и отшумяването на симптомите, съпровождащи кандидемията.
Лечение на лигавична кандидоза	<ul style="list-style-type: none"> • орофарингеална кандидоза 	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg първи ден; Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия). По-дълги периоди могат да се наложат при пациенти със сериозно компрометиран имунитет
	<ul style="list-style-type: none"> • езофагеална кандидоза 	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg първи ден; Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия). По-дълги периоди могат да се наложат при пациенти със сериозно компрометиран имунитет
	<ul style="list-style-type: none"> • кандидурия 	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да се наложат при пациенти със сериозно компрометиран имунитет
	<ul style="list-style-type: none"> • хронична атрофична кандидоза 	50 mg дневно	14 дни
	<ul style="list-style-type: none"> • хронична кожно-лигавична кандидоза 	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. По-дълги периоди могат да се наложат в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащата нарушена имунна функция или инфекция



Предотвратяване на повторна поява на лигавична кандидоза при пациенти, болни от СПИН, които са с висок риск от рецидив	• орофарингеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имунна супресия
	• езофагеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имунна супресия
Профилактика на микотични инфекции		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като броят на неутрофилите надвиши 1000 клетки на mm ³ .

Специални популации

Старческа възраст

Дозата трябва да бъде коригирана въз основа на бъбречната функция (виж *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

Флуконазол се екскретира основно чрез урината като непроменено активно вещество. Не е необходима корекция на дозата при еднократен прием. При пациенти (включително педиатрична популация) с увредена бъбречна функция, при които флуконазол ще бъде прилаган многократно, е необходима първоначална доза от 50 mg до 400 mg, изчислена на базата на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според показанието) трябва да бъде изчислена въз основа на следната таблица:

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

Пациенти на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; в дните без диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в зависимост от стойностите на креатининовия клирънс.

Чернодробно увреждане

Наличните данни при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, следователно флуконазол трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с чернодробни отклонения (виж точки 4.4 и 4.8).



Педиатрична популация

Не бива да се надвишава максималната доза от 400 mg при педиатрични пациенти.

Както при сходните инфекции при възрастни, продължителността на лечение се основава на клиничния и микологичния отговор. Флуконазол се прилага като еднократна дневна доза.

При педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция, виж дозиране в *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол не е проучена при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност (за новородени на термина, при които често се проявява първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Новородени, кърмачета и деца (от 28 дни до 11 години)

Показание	Дозировка	Препоръки
• лигавична кандидоза	Първоначална доза: 6 mg/kg; Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде приложена на първия ден, за да се постигне steady state състояние по-бързо
• инвазивна кандидоза • криптококов менингит	6 mg/kg до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на инфекцията
• поддържаща терапия за предотвратяване повторна поява на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив	6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на инфекцията
• профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	3 mg/kg до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на индуцираната неутропения (виж дозировка при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години)

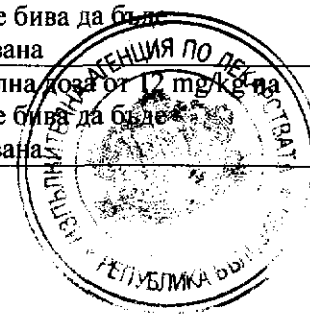
В зависимост от теллото и развитието през пубертета, предписващият лекар е необходимо да прецени коя дозировка (за деца или възрастни) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че при деца креатининовият клирънс е с по-високи стойности от наблюдавания при възрастни. Доза от 100, 200 и 400 mg при възрастни отговаря на доза 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравними системни експозиции.

Новородени на термина (0 до 27 дни)

Новородените екскретират флуконазол с по-бавна скорост.

Налични са фармакокинетични данни, потвърждаващи следните дозировки при новородени на термина (виж точка 5.2):

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термина (0 до 14 дни)	Същата доза в mg/kg както при новородени, кърмачета и деца, прилагана на всеки 72 часа	Максимална доза от 12 mg/kg на 72 часа не бива да бъде надвишавана
Новородени на термина (15 до 27 дни)	Същата доза в mg/kg както при новородени, кърмачета и деца, прилагана на всеки 48 часа	Максимална доза от 12 mg/kg на 48 часа не бива да бъде надвишавана



Начин на приложение

Флуконазол може да бъде прилаган както орално, така и под формата на интравенозна инфузия, като начинът на приложение зависи от клиничното състояние на пациента. При преминаване от интравенозен към орален път на приложение или обратно, няма нужда от промяна в дневната доза.

Интравенозната инфузия не бива да бъде прилагана със скорост, надвишаваща 10 ml/min. При пациенти, при които се налага ограничение в приема на натрий или течности, е необходимо да се обмисли промяна в скоростта на приложение на инфузията.

За инструкции относно работа с продукта, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи многократно дневни дози 400 mg флуконазол или по-високи, въз основа на резултатите от проучване на взаимодействия при многократно прилагане. Едновременното прилагане с други лекарства, които удължават QT-интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин, е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (виж точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

Флуконазол е бил проучван за лечение на *tinea capitis* при деца. Установено е, че флуконазол не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е по-малка от 20%. Следователно, флуконазол не бива да бъде използван при *tinea capitis*.

Криптококоза

Данните за ефикасността на флуконазол при лечение на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна или дермална криптококоза) са ограничени, поради което липсват препоръки относно дозирането.

Кандидоза:

Проучванията показват повишаване на честотата на инфекциите с видове *Candida*, различни от *C. albicans*. Те често са естествено резистентни (напр. *C. krusei* и *C. auris*) или показват намалена чувствителност към флуконазол (*C. 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*.

Дълбока ендемична микоза

Данните за ефикасността на флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокидиоидомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, поради което липсват специфични препоръки относно дозирането.



Отделителна система

Флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна дисфункция (виж точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност, като това рядко е относимо и за флуконазол.

Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременно лечение с преднизон, е описана в точка 4.5.

Хепатобилиарна система

Флуконазол трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Флуконазол е свързан с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително фатални, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаи на свързана с флуконазол чернодробна токсичност не е открита очевидна връзка между общата дневна доза, продължителността на терапията, пола или възрастта на пациентите. Обикновено хепатотоксичността е обратима при прекратяване на лечението.

Пациентите, при които се проявява абнормна чернодробна функция по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат стриктно мониторирани за развитие на по-сериозно чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно предполагаемите симптоми на сериозно влияние върху черния дроб (значима астения, анорексия, продължително гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва да бъде прекратено незабавно и пациентите да се консултират с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол, причиняват удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата. По време на постмаркетинговите проучвания са били докладвани много редки случаи на удължен QT-интервал и *torsades des pointes* при пациенти, приемащи флуконазол. Тези случаи включват сериозно болни пациенти с множество придружаващи рискови фактори, като например структурни изменения на сърцето, нарушения в електролитната обмяна и едновременно лечение, които може да са допринесли за състоянието.

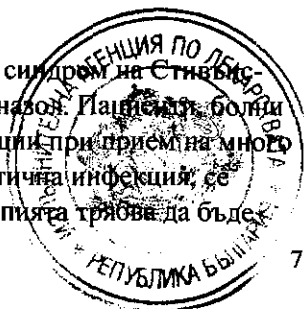
Флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциални проаритмични състояния. Едновременното приложение с лекарствени продукти, които удължават интервала и които се метаболизират от цитохром P450 (CYP) 3A4, са противопоказани (виж точки 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Известно е, че халофантрин удължава QT-интервала в препоръчаните терапевтични дози и е субстрат на CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на флуконазол и халофантрин (виж точка 4.5).

Кожни реакции

Пациентите рядко развиват ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Стивърс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, по време на лечение с флуконазол. Пациенти, болни от СПИН, са по-предразположени към развитието на сериозни кожни реакции при прием на много лекарствени продукти. Ако при пациенти, лекувани за повърхностна микотична инфекция, се появи обрив, за който се смята, че се дължи на приема на флуконазол, терапията трябва да бъде



преустановена. Ако пациенти с инвазивни/системни микотични инфекции получат обрив, те трябва да бъдат внимателно мониторирани, а ако се развият булозни лезии или еритема мултиформе, лечението с флуконазол трябва да бъде прекратено.

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

Свърхчувствителност

Рядко са били докладвани случаи на анафилаксия (виж точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е потенциален CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Освен това флуконазол е инхибитор на CYP2C19. Пациенти, лекувани с флуконазол, които едновременно приемат лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, метаболизиращи от CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат мониторирани (виж точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно, заедно с терфенадин, трябва да бъде внимателно мониторирано (виж точки 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,154 mmol/ml натрий, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба със следните лекарствени продукти е противопоказана:

Цизаприд

Докладвани са случаи на сърдечно-съдови събития, включително *torsades des pointes* при пациенти, които приемат едновременно флуконазол и цизаприд. Контролирано проучване разкрива, че едновременното приложение на флуконазол в доза 200 mg дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно допринася за значително увеличение на плазмените нива на цизаприд и удължение на QT-интервала. Едновременната употреба на флуконазол и цизаприд е противопоказана (виж точка 4.3).

Терфенадин

Поради възможността от възникване на сериозни сърдечни аритмии в резултат от удължението на QTc-интервала при пациенти, приемащи азолови антимикотици заедно с терфенадин, са били провеждани проучвания за оценка на взаимодействията. Едно проучване с 200 mg дневна доза флуконазол не показва удължение на QT-интервала. Друго проучване с 400 mg и 800 mg дневна доза флуконазол разкрива, че флуконазол, приеман в дози 400 mg и повече дневно, значително повишава плазмените нива на терфенадин при едновременен прием. Едновременното приложение на флуконазол в дози 400 mg и повече дневно заедно с терфенадин е противопоказано (виж точка 4.3). Едновременното приложение на флуконазол в дози 400 mg дневно с терфенадин трябва да бъде внимателно мониторирано.

Астемизол

Едновременното приложение на флуконазол и астемизол може да понижи клирънса на астемизол. Повишените плазмени концентрации на астемизол могат да доведат до удължен QT-интервал и в



редки случаи до възникване на *torsades des pointes*. Взаимодействието на флуконазол и астемизол е противопоказано (виж точка 4.3).

Пимозид

Въпреки че не са провеждани проучвания *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол и пимозид може да доведе до инхибиране на метаболизма на пимозид.

Увеличените плазмени нива на пимозид могат да доведат до удължаване на QT-интервала и в редки случаи до възникване на *torsades des pointes*. Взаимодействието на флуконазол и пимозид е противопоказано (виж точка 4.3).

Хинидин

Въпреки че не са провеждани проучвания *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол и хинидин може да доведе до инхибиране метаболизма на хинидин. Употребата на хинидин може да доведе до удължаване на QT-интервала и в редки случаи до възникване на *torsades des pointes*. Взаимодействието на флуконазол и хинидин е противопоказано (виж точка 4.3).

Еритромицин

Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да увеличи риска от кардиотоксичност (удължен QT-интервал, *torsades des pointes*) и съответно от внезапна сърдечна смърт. Следователно комбинацията трябва да се избягва (виж точка 4.4).

Едновременната употреба на следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин

Флуконазол може да увеличи плазмената концентрация на халофантрин поради инхибиращия си ефект върху CYP3A4. Едновременната употреба на флуконазол и халофантрин потенциално може да увеличи риска от кардиотоксичност (удължен QT-интервал, *torsades des pointes*) и съответно от внезапна сърдечна смърт. Следователно комбинацията трябва да се избягва (виж точка 4.4).

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

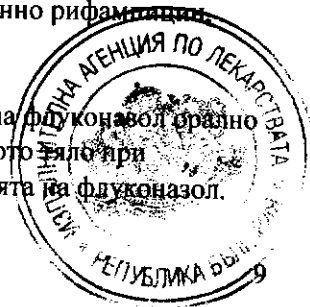
Едновременната употреба на следните лекарствени продукти трябва да става внимателно и с корекция на дозата:

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

Рифампицин

Едновременната употреба на флуконазол и рифампицин води до понижение с 25% на AUC и с 20% на плазмения полуживот на флуконазол. При пациенти, приемащи едновременно рифампицин, трябва да се обмисли увеличение на дозата флуконазол.

Проучване на взаимодействията е показала, че едновременното приложение на флуконазол орално заедно с храна, циметидин, антациди, както и последващо облъчване на цялото тяло при костномозъчна трансплантация не води до значително нарушение в абсорбцията на флуконазол.



Хидрохлоротиазид

Фармакокинетично проучване на взаимодействията разкрива, че едновременното приложение на многократно приеман хидрохлоротиазид върху здрави доброволци, приемащи флуконазол, повишава плазмената концентрация на флуконазол с 40%. Ефектът на това взаимодействие обикновено не налага необходимостта от промяна в дозировката на флуконазол при пациенти, приемащи едновременно диуретици.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром Р450 (СУР) изоензим 2С9 и умерен инхибитор на СУР3А4. Флуконазол е също така инхибитор на изоензим СУР2С 19. В допълнение към наблюдаваните/ документираните взаимодействия по-долу, съществува риск от увеличени плазмени концентрации на други вещества, метаболизирани от СУР2С9 и СУР3А4, приемани едновременно с флуконазол. Следователно използването на такива комбинации трябва да става с внимание и пациентите да бъдат внимателно проследявани. Инхибиращият ефект на флуконазол върху изоензимите продължава 4-5 дни след прекъсването на лечението с него поради дългия полуживот на флуконазол (виж точка 4.3).

Алфентанил

По време на едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) на здрави доброволци АUC на алфентанил се е увеличила два пъти, вероятно поради инхибирането на СУР3А4.

Може да се наложи корекция на дозата на алфентанил.

Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол увеличава действието на амитриптилин и нортриптилин. Количеството на 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин може да бъде измерено в началото на комбинираната терапия и след седмица. Ако е необходимо, дозата на амитриптилин/нортриптилин трябва да бъде коригирана.

Амфотерицин Б

Едновременната употреба на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имunosупресирани мишки показва следните резултати: слаб адитивен антимикотичен ефект върху системна инфекция с *Candida albicans*, липса на взаимодействие при интракраниална инфекция с *Cryptococcus neoformans*, и антагонизъм в действието на двата лекарствени продукта при системна инфекция с *A. fumigatus*. Клиничното значение на получените резултати при тези проучвания не е известно.

Антикоагуланти

При постмаркетинговия опит с други азолови антимиотици са били докладвани кръвоизливи (натърване, епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия, мелена) във връзка с увеличеното протромбиново време при пациенти, приемащи флуконазол едновременно с варфарин. По време на едновременния им прием протромбиновото време се е увеличило двукратно, вероятно поради инхибиране на варфариновия метаболизъм от СУР2С9. При пациенти на лечение с кумаринови или индандионови антикоагуланти, приемащи едновременно флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно проследявано. Може да се наложи корекция на дозата на антикоагуланта.



Бензодиазепини (краткодействащи), напр мидазолам, триаолоам

Флуконазол, приложен след орален прием на мидазолам, води до значително повишение в концентрацията на мидазолам и психомоторните му ефекти. Едновременното приложение на 200 mg флуконазол и 7,5 mg мидазолам орално увеличава AUC и полуживота на мидазолам съответно 3,7 и 2,2 пъти. Флуконазол 200 mg, приет едновременно с триаолоам 0,25 mg орално увеличава AUC и полуживота на триаолоам 4,4 и 2,3 пъти, съответно. Увеличени и удължени ефекти на триаолоам са били наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. Ако едновременната терапия с бензодиазепин е необходима при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина и пациентите да бъдат внимателно проследявани.

Карбамазепин

Флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и се наблюдава увеличаване на серумния карбамазепин с 30%. Съществува риск от възникване на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция на дозата на карбамазепин в зависимост от концентрацията/ефекта.

Калциеви антагонисти

Определени калциеви антагонисти (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизира от CYP3A4. Флуконазол притежава потенциала да увеличава системната експозиция към калциевите блокери. Препоръчва се чест контрол на нежеланите реакции.

Целекоксиб

По време на едновременно лечение с флуконазол (200 mg) и целекоксиб (200 mg), Стах и AUC на целекоксиб се увеличават съответно с 68% и 134%. Дозата на целекоксиб може да бъде намалена наполовина при комбинирането му с флуконазол.

Циклофосфамид

Комбинираната терапия с циклофосфамид и флуконазол води до увеличение на серумния билирубин и серумния креатинин. Комбинацията може да бъде използвана, като междуременно е взет под внимание рискът от увеличени серумни билирубин и креатинин.

Фентанил

Докладван е един фатален случай на интоксикация с фентанил поради възможно взаимодействие с флуконазол. Освен това, при здрави доброволци е установено, че флуконазол забавя значително елиминирането на фентанил. Увеличените концентрации на фентанил могат да доведат до респираторна депресия. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно поради риска от респираторна депресия. Може да се наложи корекция в дозата на фентанил.

HMG-CoA-редуктазни инхибитори

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е увеличен при едновременно приложение на флуконазол с HMG-CoA-редуктазни инхибитори, метаболизирани от CYP3A4, като например аторвастатин и симвастатин, или метаболизирани от CYP2C9, като например флувастатин. Ако е необходима едновременна терапия, пациентът трябва да бъде наблюдаван за симптоми на миопатия и рабдомиолиза, а нивата на креатинкиназата да бъдат мониторирани. HMG-CoA-редуктазните инхибитори не бива да бъдат употребявани при значително повишение на креатинкиназата, или ако е диагностицирана или подозирана миопатия/рабдомиолиза,



Имуносупресори (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус)

Циклоспорин

Флуконазол значително увеличава концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременно приложение на флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/ден) е наблюдавано повишение в AUC на циклоспорин 1,8 пъти. Комбинацията може да бъде прилагана при намаляване на дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус

Въпреки че не е проучван *in vitro* и *in vivo*, флуконазол може да увеличи серумната концентрация на еверолимус посредством инхибиране на CYP3A4.

Сиролимус

Вероятно флуконазол увеличава плазмените нива на сиролимус чрез инхибиране метаболизма на сиролимус посредством CYP3A4 и P-гликопротеина. Тази комбинация може да бъде прилагана при корекция в дозата на сиролимус в зависимост от ефекта/концентрацията.

Такролимус

Флуконазол може да увеличи серумните концентрации на орално прилаган такролимус до 5 пъти поради инхибиране на метаболизма на такролимус чрез CYP3A4 в тънките черва. Не са наблюдавани значителни фармакокинетични промени когато такролимус е прилаган интравенозно. Повишените нива на такролимус се свързват с поява на нефротоксичност. Дозата на орално прилагания такролимус трябва да бъде намалена в зависимост от концентрацията на такролимус.

Лосартан

Флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговите активни метаболити (E-31 74), което е причина за повечето случаи на ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм. При лечение с лосартан. Пациентите трябва да проследяват периодично кръвното си налягане.

Метадон

Флуконазол може да увеличи серумните концентрации на метадон. Може да се наложи корекция на дозата.

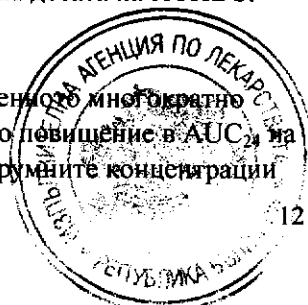
Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

Stax и AUC на флурбипрофен се увеличават съответно с 23% и 81% при едновременно приложение с флуконазол, в сравнение със самостоятелно приложение на флурбипрофен. По подобен начин Stax и AUC на фармакологично активния изомер [S-(+)-ибупрофен] се увеличават съответно с 15% и 82%, когато флуконазол е прилаган заедно с рацемична смес ибупрофен (400 mg), сравнено със самостоятелно приложение на рацемичен ибупрофен.

Въпреки че не са провеждани специфични проучвания, флуконазол има потенциала да увеличава системната експозиция към НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9 (например напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчително е често мониториране на нежеланите реакции и свързаната с НСПВС токсичност. Може да се наложи корекция на дозата на НСПВС.

Фенитоин

Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременно многократно прилагане на 200 mg; флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно води до повишение в AUC₀₋₂₄ на фенитоин до 75% и на C_{min} до 128%. При едновременното приложение серумните концентрации



на фенитоин трябва да бъдат мониторираны, за да се избегне възникване на фенитоинова токсичност.

Преднизон

Докладван е случай на пациент с трансплантиран черен дроб на лечение с преднизон, който е развил остра надбъбречна корова недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Прекъсването на приема на флуконазол вероятно е довело до увеличена CYP3A4 активност и съответно до ускорен метаболизъм на преднизон. Пациенти на дългосрочна терапия с флуконазол и преднизон трябва да бъдат проследявани за надбъбречна корова недостатъчност след прекратяване на терапията с флуконазол.

Рифабутин

Флуконазол увеличава серумните концентрации на рифабутин, което води до увеличение в AUC на рифабутин с до 80%. Докладвани са случаи на увеити при пациенти, които са приемали едновременно флуконазол и рифабутин. При комбинирана терапия трябва да се внимава за поява на симптоми на токсичност, причинена от рифабутин.

Саквинавир

Флуконазол увеличава AUC и Стах на саквинавир с приблизително 50% и 55% съответно, поради инхибиция на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибиция на Р-гликопротеина. Не са били проучвани взаимодействия със саквинавир/ритонавир и могат да бъдат проявени. Може да се наложи корекция на дозата на саквинавир.

Сулфонилурейни продукти

Известно е, че флуконазол удължава плазмения полуживот на прилаганите едновременно орални сулфонилурейни продукти (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) при здрави доброволци. Препоръчва се често мониториране на глюкозата в кръвта и подходящо намаление в дозата на сулфонилурейните продукти при едновременно приложение.

Теофилин

В плацебо-контролирано проучване приложението на 200 mg флуконазол за 14 дни води до намаление с 18% в средната скорост на плазмения клирънс на теофилин. Пациенти, получаващи високи дози теофилин или които са с висок риск от възникване на токсичност, причинена от теофилин, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на теофилинова токсичност по време на прием на флуконазол. Терапията трябва да бъде променена при симптоми на развиваща се токсичност.

Винка алкалоиди

Въпреки че не е било проучване, флуконазол може да увеличи плазмените нива на винка алкалоидите (винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, вероятно дължаща се на инхибиторния ефект върху CYP3A4.

Витамин А

Докладвано е съобщение за пациент на комбинирана терапия с транс-ретиноидна киселина (киселинна форма на витамин А) и флуконазол, при който са наблюдавани нежелани реакции, свързани с ЦНС, изразяващи се в мозъчен псевдотумор, които изчезват след прекратяване на лечението с флуконазол. Комбинираната терапия може да бъде прилагана, но трябва да се има предвид възможността за развитие на нежелани ефекти върху ЦНС.



Вориконазол (инхибитор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4)

Едновременното приложение на вориконазол орално (400 mg на 12 часа първия ден, след което 200 mg на 12 часа за два дни и половина) и флуконазол орално (400 mg първия ден, след което 200 mg на всеки 24 часа за 4 дни) при 8 здрави доброволци мъже довело до увеличение в C_{max} и AUC₀₋₂₄ на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%) съответно. Намалената доза и/или честота на прием на вориконазол и флуконазол може да предотврати възникването на тези ефекти. Препоръчително е мониторирането на свързани с вориконазол нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Зидовудин

Флуконазол увеличава C_{max} и AUC на зидовудин съответно с 84% и 74%, поради приблизително 45% намаление в клирънса на орално приемания зидовудин. Плазменият полуживот на зидовудин се увеличава по подобен начин приблизително със 128% при комбинирана терапия с флуконазол. Пациенти, приемащи комбинацията, трябва да бъдат проследявани за развитие на свързани със зидовудин нежелани реакции. Може да бъде обмислена намалена доза на зидовудин.

Азитромицин

В отворено, рандомизирано, тройнокръстосано проучване 18 здрави доброволци оценяват ефекта на еднократна орална доза от 1200 mg азитромицин върху фармакокинетиката на еднократна доза от 800 mg флуконазол, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетиката на азитромицин. Не се е наблюдавало значително фармакокинетично взаимодействие между флуконазол и азитромицин.

Орални контрацептиви

Две фармакокинетични проучвания с комбинирани орални контрацептиви са били проведени при използване на многократни дози флуконазол. Не се е наблюдавал значим ефект върху хормоналните нива при проучването с 50 mg флуконазол, докато при 200 mg дневно AUC на етинилестрадиол и левоноргестрел са се увеличили съответно с 40% и 24%. Въпреки това, многократни дози на флуконазол не е вероятно да имат ефект върху ефикасността на комбинирана терапия с орални контрацептиви.

Ивакафтор

Едновременното прилагане с ивакафтор, потенциатор на белтъка CFTR (cystic transmembrane conductance regulator), увеличава експозицията на ивакафтор до 3 пъти и на хидроксиметиливакафтор (M1) до 1,9 пъти. Препоръчва се редуциране на дозата на ивакафтор до 150 mg веднъж дневно при пациенти, приемащи едновременно умерени CYP3A4 инхибитори като флуконазол и еритромицин.

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.

Докладвани са случаи на множество вродени аномалии (включително брахицефалия, ушна дисплазия, голяма предна фонтанела, деформация на фемора и радио-хумерална синостоza при новородени от майки, които са лекувани три месеца или повече с високи дози (400 mg – 800 mg дневно) флуконазол от кокцидиоидомикоза. Връзката между флуконазол и тези аномалии е неизвестна.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3).

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

Флуконазол във високи дози или за продължително лечение не бива да бъде използван по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол се екскретира с кърмата, достигайки концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да продължи след еднократна стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва след многократно приложение или след висока доза флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не повлиява фертилността при мъжки и женски плъхове (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са били провеждани проучвания за ефекта на флуконазол върху способността за шофиране и работа с машини,

Пациентите трябва да бъдат предупредени относно потенциалния риск от замайване или припадъци (виж точка 4.8) по време на прием на флуконазол и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини ако някой от тези симптоми се появи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишено ниво на аланинаминотрансферазата, повишено ниво на аспартатаминотрансферазата, повишено ниво на алкалната фосфатаза в кръвта и обрив.

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



Следните нежелани реакции са били наблюдавани и докладвани по време на лечение с флуконазол със следната честота: много чести (21/10), чести (21/100 до <1/10), нечести (21/1000 до <1/100), редки (21/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система-орган клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвоносната и лимфната системи		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения	
Нарушения на имунната система			Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит	Хиперхолестеролемия, Хипертриглицеридемия, хипокалиемия	
Психиатрични нарушения			Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения във вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж		
Нарушения на сърдечно-съдовата система			<i>Torsades des pointes</i> (виж точка 4.4), удължаване на QT интервала (виж точка 4.4.)	
Гастроинтестинални нарушения	Коремна болка, повръщане, диария, гадене	Констипация, диспепсия, флатуленция, сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланинамино трансфераза (вж. точка 4.4), повишена аспаргат-аминотрансфераза (вж. точка 4.4), повишена алкална 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 (виж 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, повишено потене	Токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4), синдром на Стивънс-Джонсън (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантемозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, подуване на лицето, алопеция	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение		Умора, общо неразположение, астения, треска		

*включително фиксиран лекарствен обрив

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и отклоненията в лабораторните параметри, получени по време на педиатрични клинични изпитвания 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. +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществуват данни за предозиране с флуконазол, при което са докладвани халюцинации и параноидно поведение. ,

При предозиране може да се наложи симптоматично лечение (с поддържащи 'мерки и промивка на стомаха при необходимост). Флуконазол се екскретира основно с урината, като предизвикване на обилна диуреза може да увеличи скоростта на елиминиране. Тричасова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC 01.

Механизъм на действие

Флуконазол представлява триазолов антимикотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медирано 14=алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, основна стъпка от гъбичния биосинтез на ергостерол. Натрупването на 14-алфа- метилстероли се свързва с последваща загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и вероятно е причината за антимикотичната активност на флуконазол. Флуконазол има по-селективно действие спрямо гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към разнообразните цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Приемът на 50 mg флуконазол дневно за период от 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или концентрацията на стероиди при жени в детородна възраст. Приемът на 200 mg до 400 mg дневно флуконазол няма значим клиничен ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН-стимулирания отговор при здрави мъже доброволци. Проучване на взаимодействието с антипирин показва, че еднократна доза или многократни дози флуконазол от 50 mg не повлияват неговия метаболизъм.

Чувствителност *in vitro*

In vitro флуконазол проявява антимикотична активност срещу повечето клинично значими видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва намалена чувствителност към флуконазол, докато *C. krusei* и *C. auris* са резистентни към флуконазол.

Флуконазол също така показва активност срещу *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и срещу ендемични плесени *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD):

По време на проучвания при животни е открита връзка между стойностите на MIC и ефикасността срещу експериментални микози, дължащи се на *Candida spp.* При клиничните проучвания съществува почти 1:1 линейна зависимост между AUC и дозата на флуконазол. Също така съществува директна, макар и нелинейна връзка между AUC или дозата и положителния клиничен отговор по време на лечение на орална кандидоза и в по-малка степен на кандидемия. По подобен начин, успешното лечение е по-малко вероятно при инфекции, причинени от щамове, спрямо които MIC на флуконазол е по-висока.

Механизъм на резистентност

Candida spp. е развила различни механизми на резистентност спрямо азолови антимикотични агенти. Флуконазол проявява високи минимални инхибиращи концентрации (MICs) към гъбични щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява негативно *in vivo* и клиничната ефикасност.



Докладвани са случаи на суперинфекции с *Candida* species различни от *C. albicans*, на които често е присъща намалена на чувствителност (*C. glabrata*) или резистентност към флуконазол (например *C. krusei*, *C. auris*). Такива инфекции могат да изискват алтернативна антимикотична терапия.

Гранични стойности (според EUCAST)

Въз основа на анализите върху фармакокинетичните/фармакодинамичните (PK/PD) данни, чувствителността *in vitro* и клиничния отговор, EUCAST -AFST (Европейска комисия по определяне на антимикуробната чувствителност - подкомисия по определяне на антимикотичната чувствителност) определя граничните стойности за *Candida* видовете спрямо флуконазол (EUCAST Флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Съответно те са били разделени на подвидово-свързани гранични стойности, които са определени главно въз основа PK/PD данни и не зависят от MIC разпределението при различните видове, и видово-свързани гранични стойности за щамовете, асоциирани най-често с инфекции при човека. Тези гранични стойности са дадени по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S</R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S<R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствителни, R = резистентни

^A = невидово свързани гранични стойности, определени основно на базата на PK/PD данни и независими от MIC разпределението при различните видове. Отнасят се само за щамове, които нямат специфични гранични стойности.

-- : тестване на чувствителността не се препоръчва, тъй като щамовете не подлежат на въздействие от лекарствения продукт

IE = липсват достатъчно доказателства, че въпросните щамове са податливи на лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на флуконазол са сходни при интравенозно и орално приложение.

Абсорбция

След орално приложение флуконазол се абсорбира добре, като нивата в плазмата (и системната бионаличност) са над 90% от нивата, постигнати при интравенозно приложение. Оралната абсорбция не се повлиява от прием на храна. Максимални плазмени концентрации се постигат на гладно между 0,5 и 1,5 часа след прием на доза. Плазмените концентрации са пропорционални на приетата доза. 90% равновесни концентрации се достигат до 4 - 5 дни след многократно дозиране веднъж дневно. Приложението на натоварваща доза (през първия ден), равняваща се на два пъти количеството на обичайната дневна доза, води до постигане на 90% от равновесните концентрации до втория ден.

Разпределение



Привидният обем на разпределение е близък до общото количество вода в организма. Свързането с плазмените протеини е ниско (11% - 12%).

Флуконазол постига добра пенетрация във всички изследвани телесни течности. Нивата на флуконазол в слюнка и храчки са сходни с тези в плазмата. При пациенти с микотичен менингит, нивото на флуконазол в цереброспиналната течност е приблизително 80% от съответните плазмени нива.

Високи нива на флуконазол в кожата, над серумните концентрации, се постигат в роговия слой, епидермис-дермата и потта. Флуконазол се натрупва в роговия слой. При доза от 50 mg веднъж дневно, концентрацията на флуконазол след 12 дни е 73 µg/g, а 7 дни след спиране на лечението все още е 5,8 µg/g. При доза 150 mg веднъж седмично, концентрацията на флуконазол в роговия слой на седмия ден е 23,4 µg/g; а 7 дни след прекратяване на лечението все още е 7,1 µg/g.

Концентрацията на флуконазол в ноктите четири месеца след лечение със 150 mg веднъж седмично е 4,05 µg/g в здрави и 1,8 µg/g в увредени нокти; флуконазол се открива в проби от нокти 6 месеца след края на терапията.

Биотрансформация

Флуконазол се метаболизира в малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретира непроменена с урината. Флуконазол е селективен инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4 (виж точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на флуконазол в плазмата е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е реналният, като приблизително 80% от приложената доза се екскретира с урината като непроменен лекарствен продукт. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на креатининовия клирънс. Няма данни за метаболити в кръвообращението.

Дългият елиминационен полуживот дава основание за еднократната дозова терапия на вагинална кандидоза, веднъж дневно и веднъж седмично при други състояния.

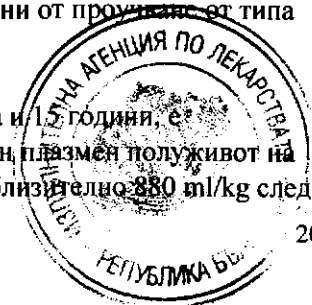
Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти със сериозно бъбречно увреждане ($GFR < 20$ ml/min), полуживотът се удължава от 30 на 98 часа. Следователно е необходимо понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Три часа след хемодиализата, около 50% от флуконазол е елиминиран от кръвта.

Фармакокинетика при деца

Фармакокинетични данни са били оценени при 113 педиатрични пациенти от 5 проучвания; 2 проучвания с еднократни дози, 2 проучвания с многократни дози и проучване при недоносени новородени. Данните от едно от тях не могат да бъдат интерпретирани поради промени във формулировката по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване от типа compassionate use.

След прием на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст между 9 месеца и 1,5 години, е установена AUC от 38 µg.h/ml при доза 1 mg/kg. Средният елиминационен плазмен полуживот на флуконазол варира между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е приблизително 880 ml/kg след



многократно прилагане По-дълъг елиминационен плазмен полуживот от приблизително 24 часа е наблюдаван при еднократно приложение. Тези данни са сравними с елиминационния плазмен полуживот на флуконазол след еднократно прилагане на 3 mg/kg *i.v.* при деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение при тази възрастова група е 950 ml/kg.

Проучванията с флуконазол при новородени са ограничени до фармакокинетични проучвания при недоносени новородени. Средната възраст за първата доза е 24 часа (варира между 9 и 36 часа), а средното тегло при раждането е 0,9 kg (варира между 0,75 и 1,10 kg) за 12 преждевременно новородени на средна гестационна възраст 28 седмици. Седем от пациентите са завършили протокола. Максимално 5 интравенозни инфузии флуконазол с 6 mg/kg са били прилагани на всеки 72 часа. Средният полуживот (в часове) е 74 (интервал 44 - 185) на първия ден, който се е понижил до 53 (интервал 30 - 131) на седми ден и до 47 (интервал 27 - 68) на 13 ден. Площта под кривата ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) е 271 (интервал 173 - 385) на първи ден и се е увеличила до средно 490 (интервал 292 - 734) на седми ден, а на 13 ден се е понижила средно до 360 (интервал 167 - 566). Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1183 (интервал 1070 - 1470) през първия ден и се е увеличил с времето до средна стойност 1184 (интервал 510 - 2130) на седми ден и до 1328 (интервал 1040 - 1680) на 13 ден.

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст 65 години и по-възрастни, приемащи 50 mg; орална доза флуконазол. 10 от тези пациенти едновременно са приемали диуретик C_{max} била 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и е настъпила 1,3 часа след прием на дозата. Средната AUC с $76.4 \pm 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, а средният терминален полуживот е бил 46,2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи, сравнени с аналогичните стойности, докладвани при здрави млади мъже доброволци. Едновременният прием на диуретици не повишава значително AUC и C_{max} . Освен това при пациенти в старческа възраст креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът лекарствен продукт, екскретиран непроменен с урината (0-24 h, 22%) и бъбречният клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) като цяло са по-ниски, отколкото при по-млади доброволци. Следователно промяната в елиминирането на флуконазол се дължи на понижената бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични изпитвания при експозиции, надвишаващи максималните при човека, са наблюдавани ефекти, които имат малко значение за клиничната употреба,

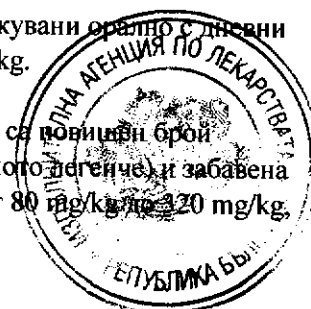
Карциногенеза

Флуконазол не е показал данни за карциногенен потенциал при мишки и плъхове, лекувани перорално 24 месеца при дози от 2,5, 5 или 10 mg/kg дневно. Мъжките плъхове, лекувани с 5 и 10 mg/kg дневно, са имали повишена честота на хепатоцелуларен аденом.

Репродуктивна токсичност

Флуконазол не засяга фертилността при мъжки или женски плъхове, лекувани орално с дневни дози от 5, 10 или 20 mg/kg, или с парентерални дози от 5, 25 или 75 mg/kg.

Не са наблюдавани ефекти върху плода при 5 или 10 mg/kg; установени са повишен брой анатомични разновидности (допълнителни ребра, дилатация на бъбречното легенче) и забавена осификация при 25 и 50 mg/kg и по-високи дози. При дози, вариращи от 80 mg/kg до 320 mg/kg,



ембриолеталитета при плъхове е повишен, както и феталните аномалии, включително деформации на ребрата, фисура на небцето или нарушения в лицево-челюстната осификация. При доза от 20 mg/kg орално при някои четириноги е наблюдавано леко забавяне на раждането и дистокия, а при доза от 20 до 40 mg/kg интравенозно е настъпило удължаване на родилния процес. Нарушенията в родилния процес са довели до слабо увеличение в броя на мъртвородените и понижение в преживяемостта на новородените при тези дози. Тези ефекти върху родовия процес съответстват на видовозависимото специфично намаление в нивото на естрогена, резултат от високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (виж точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ексомакс инфузионен разтвор е стерилен воден разтвор, доведен до изотоничен с натриев хлорид.

Помощни вещества:

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Стъклени бутилки от 50 ml, 100 ml или 200 ml: да се съхранява под 30° C в картонената опаковка. Да се пази от светлина! Да не се замразява!

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не бива да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флуконазол инфузионен разтвор се опакова в безцветни стъклени бутилки (USP Type 1) по 50 ml, 100 ml или 200 ml, затворени със запушалка от бромобутилова гума, алуминиева обкатка и предпазна капачка от пластмаса.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Флуконазол инфузионен разтвор е съвместим за приложение със следните лекарствени продукти:

- a) Декстроза 5% и 20%;
- b) Рингеров разтвор;
- c) Разтвор на Хартман;
- d) Калиев хлорид в декстроза;
- e) Натриев бикарбонат 4,2% и 5%;
- f) Аминозин 3,5%;
- g) Натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%);
- h) Диалафлекс (разтвор за перитонеална диализа 6,36%).

Флуконазол може да се приложи като инфузия през налична система с някой от гореописаните лекарствени продукти. Въпреки че не са установени специфични несъвместимости, смесването с други лекарствени продукти не е препоръчително.

Инфузионният разтвор е предназначен за еднократна употреба.

Разтварянето трябва да се извърши при асептични условия. Преди приложение е необходимо разтворът да бъде инспектиран визуално за видими частици или промяна в цвета. Разтворът трябва да бъде използван само ако е бистър и липсват видими частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542CE Utrecht,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050527

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

Дата на първо разрешаване: 14.11.2005 г.
Дата на последно подновяване: 02.05.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

