

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030226
Разрешение №	67788 28-02-2024
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Медофлукон 200 mg капсули
Medoflucon 200 mg capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Медофлукон 200 mg съдържа 200 mg флуконазол (*fluconazole*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза, кармоизин.

Всяка капсула Медофлукон 200 mg съдържа 195,0 mg лактоза, кармоизин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Медофлукон 200 mg: твърда желатинова капсула с червена капачка и бяло тяло, съдържаща бял свободен прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Медофлукон е показан при следните гъбични инфекции (вижте точка 5.1).

Медофлукон е показан при възрастни за лечение на:

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

Медофлукон 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 ХИВ или, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно).
- 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 хемопоезишни стволови клетки (вижте точка 5.1)).



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

Медофлукон се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпроментирани пациенти. Медофлукон може да се прилага като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вижте 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 правилна употреба.

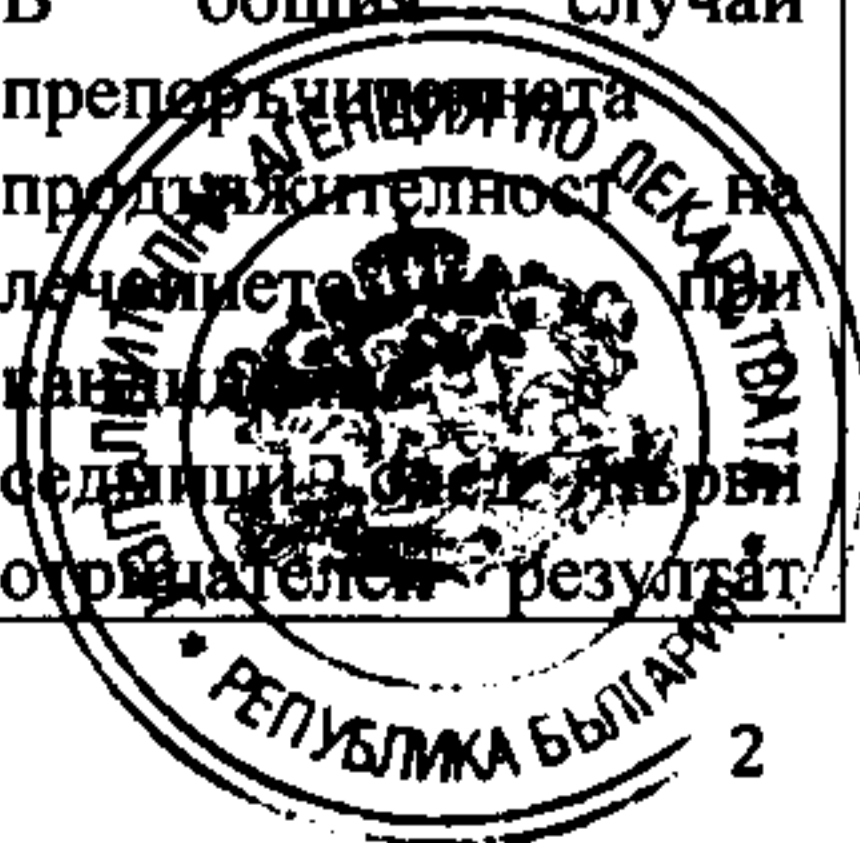
4.2. Дозировка и начин на приложение

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. Неадекватният курс 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 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 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	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит, може да се приложат 800 mg дневно.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза: 800 mg през първия ден Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай препоръчителната продължителност на лечението е 2 до 3 седмици. След първи отрицателен резултат



			от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
Лечение на кандидоза лигавиците	Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg 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.
	Езофагеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg 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 дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg 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 ХИВ пациенти 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 имуносупресия
	Езофагеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия
Генитална кандидоза	Остра вагинална кандидоза Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	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	<i>tinea pedis</i> <i>tinea corporis</i>	150 mg веднъж седмично или 50 mg	2 до 4 седмици



	<i>tinea cruris</i> <i>Candida</i> инфекция	веднъж дневно	<i>pedis</i> може да продължи до 6 седмици
	<i>tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици
	<i>tinea unguinum</i> (онихомикоза)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израстне 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	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

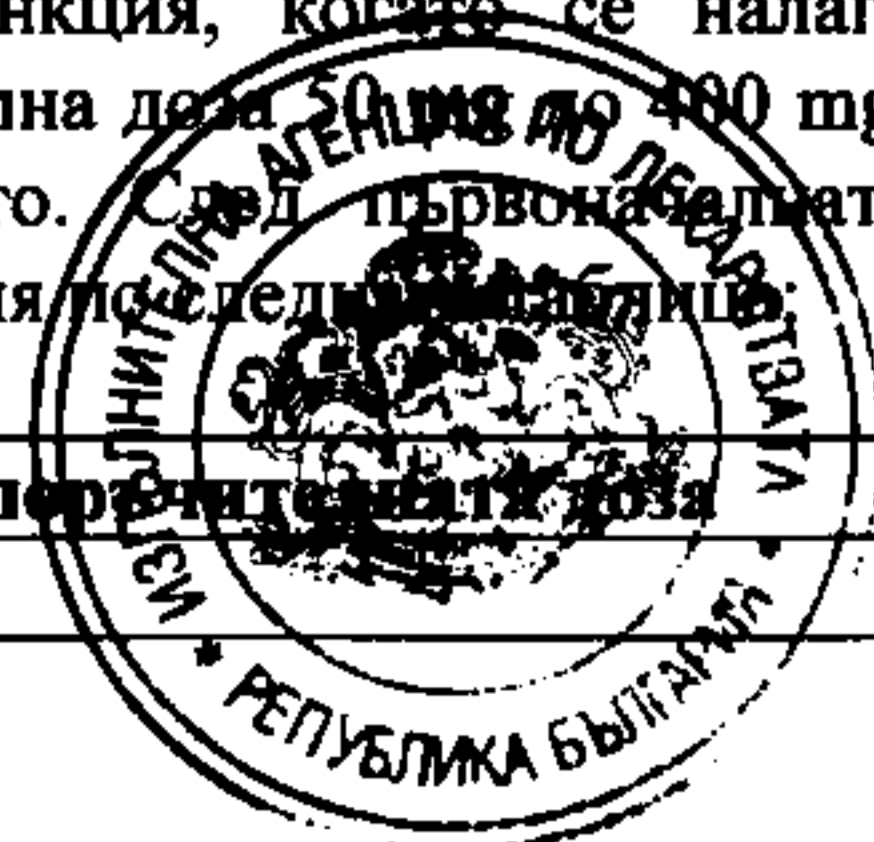
Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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 препоръчаната дневна доза според показанията. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя последващо.

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 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 (вижте точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава максимална дневна доза от 400 mg. Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Медофлукон се прилага като еднократна дневна доза. За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вижте 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	Препоръка
Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg 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 дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вижте дозировката при възрастни).

Юноши (от 12 до 17 години):

В зависимост от теглото и развитието на 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 ефективността при показанието за генитална кандидоза при педиатричната популация не са установени. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението на генитална кандидоза при деца (от 2 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да бъде същата като при възрастни.



Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно. Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вижте 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 на дневната доза.

Капсулите трябва да се приемат цели, а приемът не зависи от приема на храна.

4.3. Противопоказания

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

Въз основа на данните от проучване на взаимодействия при многократно прилагане, едновременното приложение на терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Медофлукон като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока.

Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължавачи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4, като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вижте точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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*.

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, Медофлукон не трябва да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

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

Дълбоки ендемични микози



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

Бъбречна система

Медофлукон трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна дисфункция (вижте точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоназол може да причини надбъбречна недостатъчност, и това може, макар и рядко, да е приложимо към флуконазол.

Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременно лечение с преднизон е описана в точка 4.5 „Ефекти на флуконазол върху други лекарствени продукти“.

Хепатобилиарна система

Медофлукон трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Медофлукон 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.

Пациентите, 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 инхибиране на потока на йоните във волтажзависимите калиеви канали (I_{Kr}). 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 полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes) при пациенти, приемащи Медофлукон. 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 хипокалиемия и изявена сърдечна недостатъчност са с повишен риск от поява на животозастрашаващи камерни аритмии и torsades de pointes.

Медофлукон 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 (вижте точки 4.3 и 4.5).

Халофантрин

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

Дерматологични реакции



В редки случаи, пациентите проявяват ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза по време на лечение с флуконазол. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият 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 еритема мултиформе.

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

Свръхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вижте точка 4.3).

Цитохром P450

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

Терфенадин

Едновременното приложение на флуконазол в дози по-ниски от 400 mg дневно с терфенадин изисква внимателно мониториране.

Медофлукон съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Медофлукон съдържа също кармоизин, който може да причини алергични реакции.

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

Едновременната употреба със следните 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 едновременното приложение на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до значимо повишаване на плазмените концентрации на цизаприд и до удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано (вижте точка 4.3).

Терфенадин: поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QT_c – интервала при пациенти, получаващи други азолови антимиотици заедно с терфенадин са направени проучвания на тези взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QT_c – интервала. В друго проучване, при което са използвани дози флуконазол от 400 mg до 800 mg дневно е установено, че флуконазол, прилаган в дози равни или по-високи от 400 mg дневно, значимо повишава плазмените концентрации на терфенадин, приет едновременно. Комбинираното приложение на флуконазол в дози 400 mg дневно или по-високи с терфенадин е противопоказано (вижте точка 4.2). Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно, с терфенадин изисква внимателно мониториране.

Астемизол: едновременното приложение на флуконазол с астемизол може да повиши клирънса на астемизол. В резултат повишените плазмени концентрации на астемизол могат



да доведат до удължаване на QT интервала и редки случаи на torsade de pointes. Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказано (вижте точка 4.3).

Пимозид: въпреки че не е проучено *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с пимозид може да доведе до инхибиране на метаболизма на пимозид. Повишените плазмени концентрации на пимозид могат да доведат до удължаване на QT интервала и редки случаи на torsade de pointes. Едновременното приложение на флуконазол и пимозид е противопоказано (вижте точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* или *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 интервала и редки случаи на torsade de pointes. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервала torsade de pointes) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

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

Амиодарон: едновременното приложение на флуконазол и амиодарон може да удължи QT интервала. Поради това е необходимо внимание, когато двете лекарства са комбинирани, особено при висока доза флуконазол (800 mg).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага предпазни мерки и адаптиране на дозата:

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

Хидрохлоротиазид: при фармакокинетично проучване на взаимодействията, едновременното приложение на многократни дози хидрохлоротиазид при здрави доброволци, които приемат флуконазол е повишило плазмените концентрации на флуконазол с 40%. Ефект от такъв мащаб не трябва да налага промяна в дозовия режим на флуконазол при пациенти, които приемат едновременно диуретици.

Рифампицин: едновременното прилагане на флуконазол и рифампицин води 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 повишение на дозата флуконазол.

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

Ефекти на флуконазол върху други лекарствени продукти



Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Флуконазол е също 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 мониторира. Ефектът на ензимното инхибиране на флуконазол продължава 4-5 дни след спиране на лечението с флуконазол, поради дългия полуживот на флуконазол (вижте точка 4.3).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ 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 имunosупресирани мишки показва следните резултати: малък адитивен антимикотичен ефект при системна инфекция с *C. albicans*, липса на взаимодействие при интракранеална инфекция с *Cryptococcus neoformans* и антагонизъм между двете лекарства при системна инфекция с *Aspergillus 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 инданедионов антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагуланта.

Бензодиазепини (краткодействащи) например, мидазолам, триазолам: след перорално приложение на мидазолам, флуконазол води до значително увеличаване 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 флуконазол дневно, 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 проследявани по подходящ начин.

Карбамазепин: флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск от увеличаване на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция на дозата на карбамазепин в зависимост от съотношението концентрация/ ефект.



Блокери на калциевите канали: някои калциеви антагонисти (нифедипин, израдапин, 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.

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 целекоксиб може да бъде достатъчна, когато се комбинира с флуконазол.

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

Фентанил: съобщен е 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 значително увеличение на креатининкиназата или се диагностицира или предполага миопатия/ рабдомиолиза.

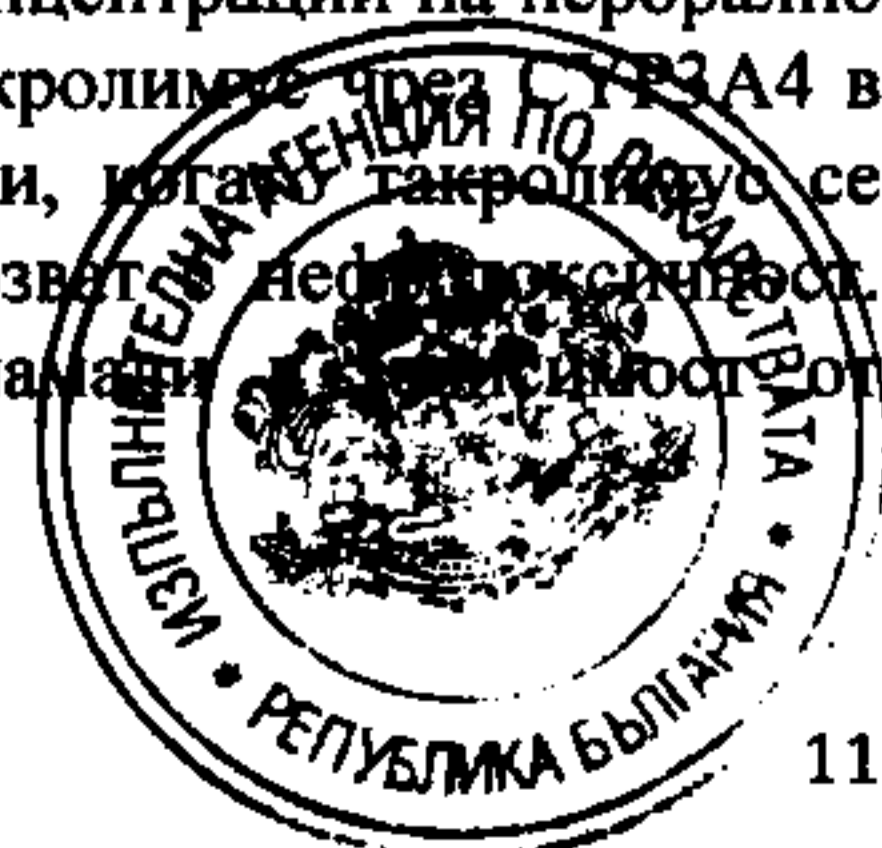
Имуносупресанти (например, циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

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 може да повиши плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране 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 червата. Няма наблюдавани значими фармакокинетични промени, когато такролимус се прилага интравенозно. Повишените нива на такролимус се свързват с нежелателни ефекти. 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 (E-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: Стах и AUC на флурбипрофен се повишават с 23% и 81% съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, Стах 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 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчва се често наблюдение за нежеланите лекарствени реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо адатиране 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 AUC₀₋₂₄ на фенитоин с 75% и на C_{min} с 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, 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 са прилагани едновременно флуконазол и рифабутин. При комбинирана терапия трябва да се имат предвид симптомите на рифабутинова токсичност.

Саквинавир: флуконазол повишава AUC и Стах на саквинавир съответно с приблизително 50% и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Може да е необходима корекция на дозата на саквинавир.

Сулфониурейни лекарствени продукти: установено е, че флуконазол удължава серумния полуживот на едновременно прилаганите перорални сулфониурейни средства (например, 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 сулфониурейния продукт.

Теофилин: в плацебо контролирано проучване за взаимодействие при продължително приложение на флуконазол 200 mg за 14 дни води до намаление на средния плазмен клирънс на теофилин с 18%. 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.

Винка алкалоиди: въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (например, 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 с ЦНС 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 рискът 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 флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg на 24 часа за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC 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 C_{max} 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. Може да се обмисли намаляване на дозата на зидовудин.

Азитромицин: в открито, рандомизирано, тройнокръстосано 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 значимо 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 нарастнала съответно с 40% и 24%. Следователно, не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефикасността на комбинираните перорални контрацептиви.

Ивакафтор: едновременното приложение с ивакафтор, потенциатор на трансмембрания 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.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал



Преди започване на лечение, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

След лечение с единична доза се препоръчва период на очистване от 1 седмица (съответстващ на 5 –6 полуживота) преди забременяване (вж. точка 5.2).

При по-дълги курсове на лечение може да се обмисли подходяща контрацепция при жени с детероден потенциал през целия период на лечение и в продължение на 1 седмица след последната доза.

Бременност

Обсервационни проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първия и/или втория триместър в сравнение с жени, които не са лекувани с флуконазол или са лекувани с азоли за локално приложение през същия период.

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.

Наличните епидемиологични проучвания на сърдечни малформации при използване на флуконазол по време на бременност дават противоречиви резултати. Въпреки това, метаанализ на 5 обсервационни проучвания, включващи няколко хиляди бременни жени с експозиция на флуконазол през първия триместър, установява 1,8 – 2 пъти повишен риск от сърдечни малформации в сравнение с липсата на употреба на флуконазол и/или употребата на азоли за локално приложение.

Съобщения на случаи описват модел на вродени дефекти при деца, чиито майки са приемали високи дози (400 до 800 mg/ ден) флуконазол по време на бременността в продължение на 3 месеца или повече при лечението на кокцидиоидомикоза. Вродените дефекти, наблюдавани при тези деца, включват брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза. Причинно-следствена връзка между употребата на флуконазол и тези вродени дефекти не е установена.

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол в стандартни дози за кратковременно лечение, освен ако не е абсолютно необходимо.

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол във висока доза и/ или с удължена схема, освен при потенциални животозастрашаващи инфекции.

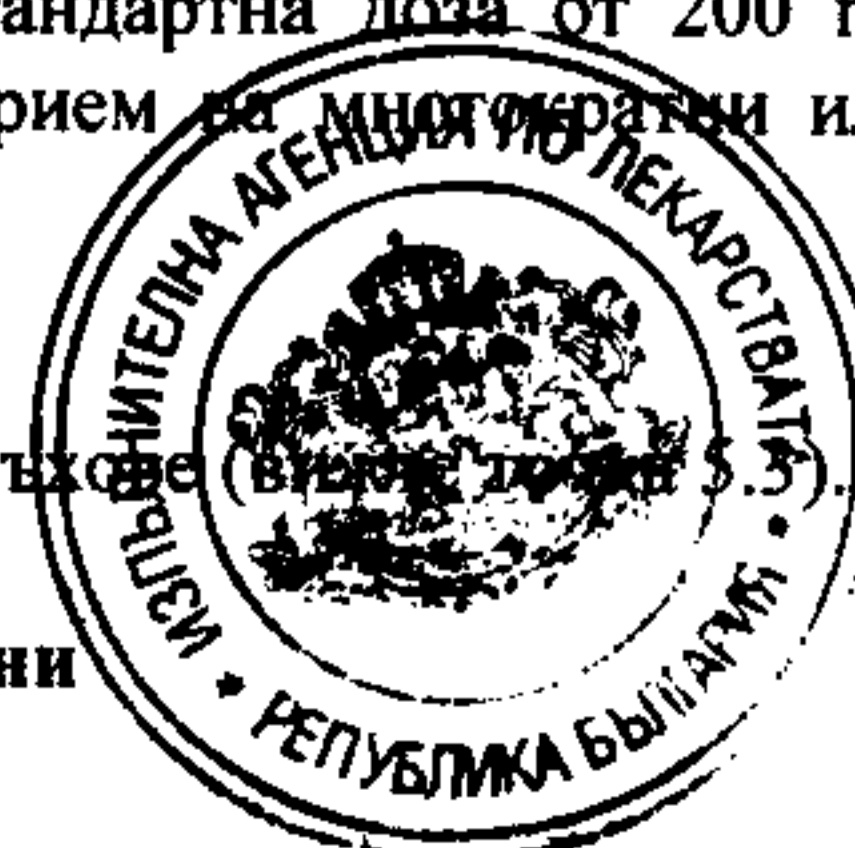
Кърмене

Флуконазол се екскретира в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни или високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху фертилитета на мъжки или женски плъхо

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

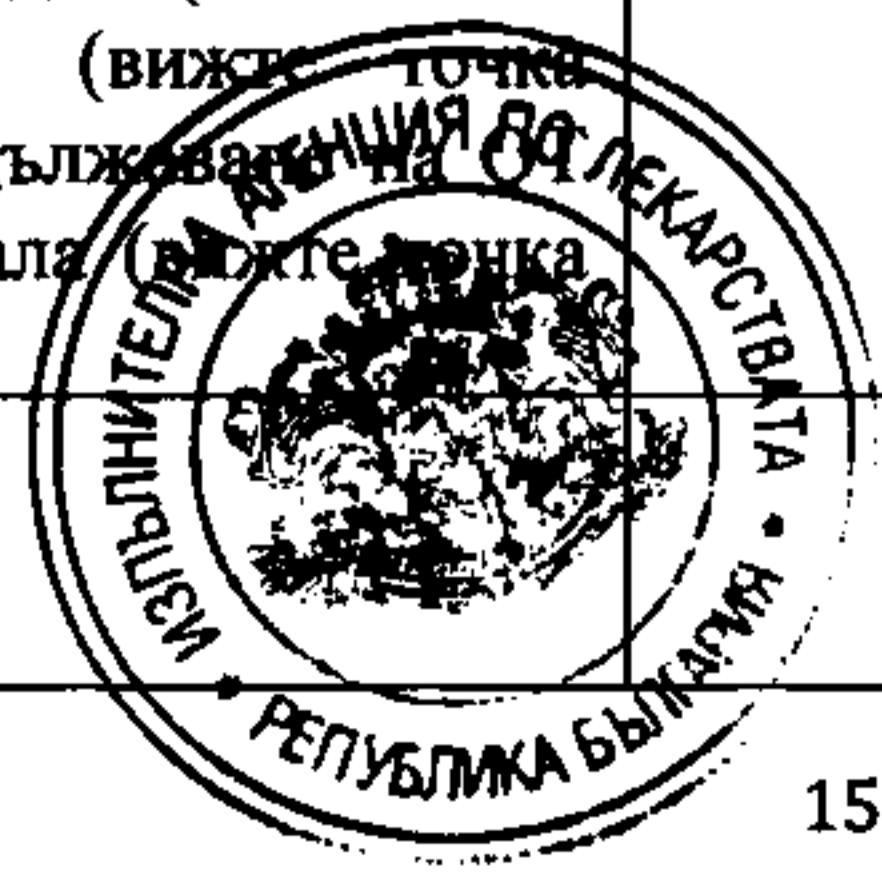
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции ($\geq 1/10$), за които се съобщава 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.

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

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

Системо- органичен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения	
Нарушения на имунната система			Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалиемия	
Психични нарушения		Сънливост, безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяност, нарушения на вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго		
Сърдечни нарушения			Полиморфна камерна тахикардия (<i>Torsade de pointes</i>) (вижте точка 4.4), удължаване на интервала (вижте точка 4.4)	
Стомашно- чревни нарушения	Болка в корема, повръщане, диария, гадене	Констипация, диспепсия, метеоризъм,		



Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестн а честота
		сухота в устата		
Чернодробни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вижте точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата (вижте точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вижте точка 4.4)	Холестаза (вижте точка 4.4), жълтеница (вижте точка 4.4), повишен билирубин (вижте точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вижте точка 4.4), хепатит (вижте точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вижте точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вижте точка 4.4)	Лекарствен обрив* (вижте точка 4.4), уртикария (вижте точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза (вижте точка 4.4), синдром на Стивънс-Джонсън (вижте точка 4.4), остра генерализирана екзантемозна пустулоза (вижте точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алоpecia	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, висока температура		

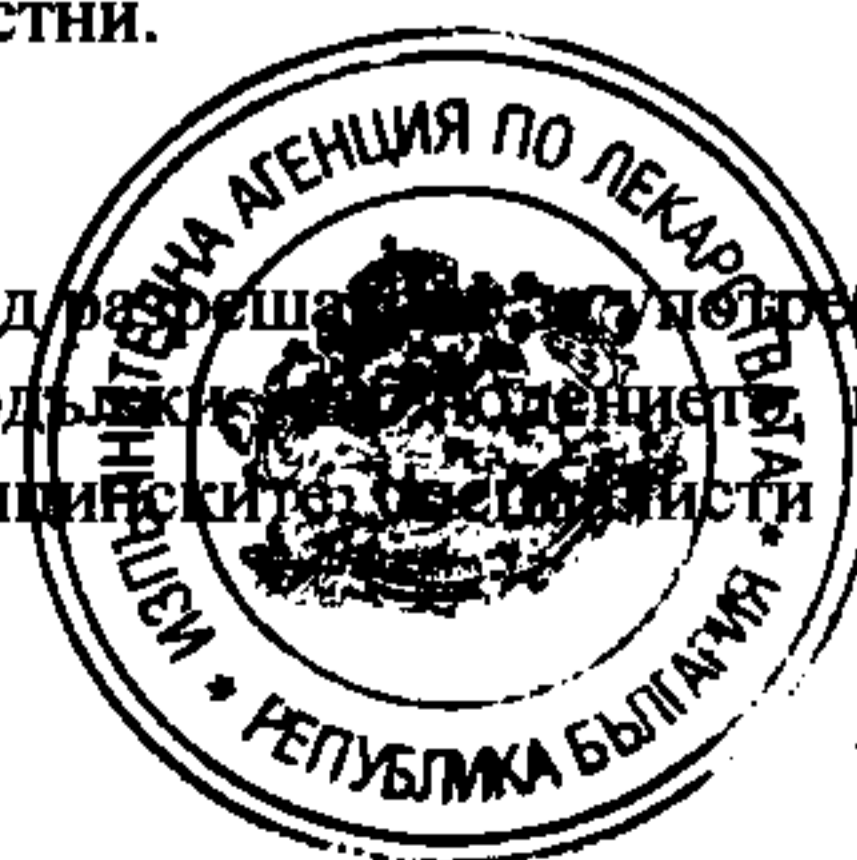
*включително фиксиран лекарствен обрив.

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, като се изключи показанието генитална кандидоза, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаващата употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи съотношението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се



изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение.

Овладяване на симптомите

В случай на предозиране може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи мерки и при необходимост стомашна промивка).

Флуконазол се елиминира главно чрез урината, така че форсираната диуреза вероятно ще увеличи скоростта на елиминиране. Тричасова диализа води до намаляване на плазмените концентрации 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-медираното 14-алфа-ланостерол диметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка в 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 флуконазол. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

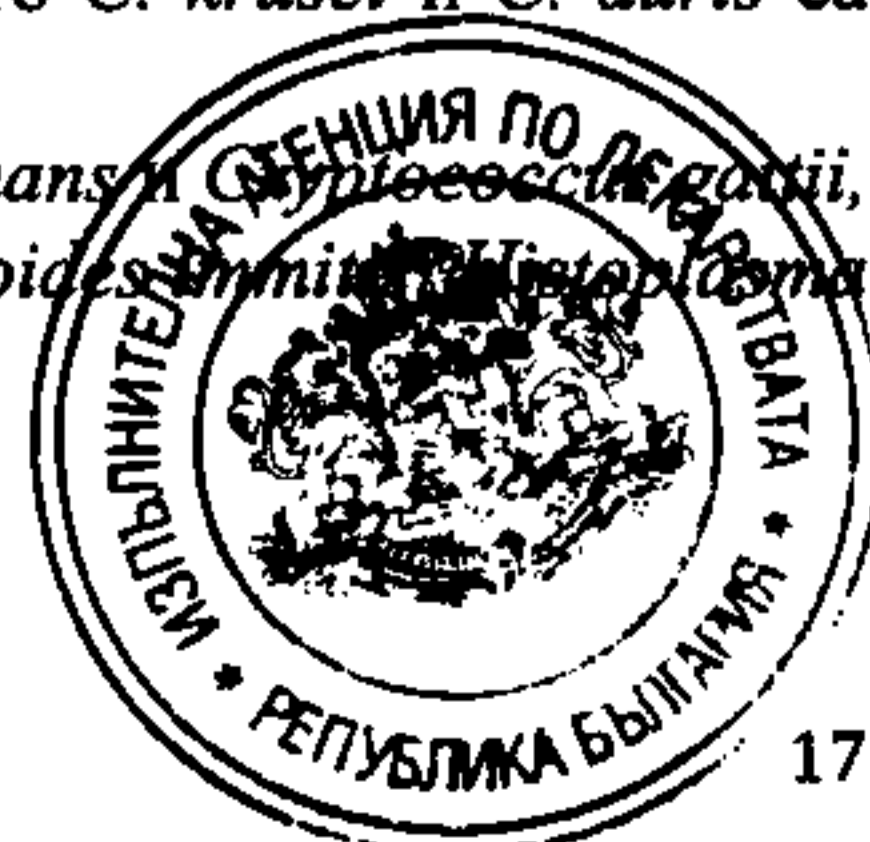
Установено е, че флуконазол в доза 50 mg дневно, прилаган до 28 дни, не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или концентрациите на стероидите при жени в детородна възраст. Не е намерен клинично значим ефект върху нивата на ендогенните стероиди или върху АСТН-стимулния отговор при здрави мъже доброволци, лекувани с 200 mg до 400 mg флуконазол дневно. Проучвания за взаимодействия 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 намалена чувствителност към флуконазол, докато *C. krusei* и *C. auris* са резистентни към флуконазол.

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

Връзка фармакокинетика – фармакодинамика



При проучванията при животни има корелация между стойностите на минималната инхибиторна 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 флуконазол. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

Механизъм на резистентност

Candida spp. са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиторни 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 имат присъща намалена чувствителност (*C. glabrata*) или резистентност към флуконазол (например, *C. krusei*, *C. auris*). При такива инфекции 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 на видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/ фармакодинамичните данни, *in vitro* чувствителността и клинични 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:

Антимиотик	Видово-свързани гранични стойности (S≤/R>)					Невидово свързани гранични стойности [^] 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 = Чувствителен, R = Резистентен

[^] = Невидови свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични/ фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретни 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.

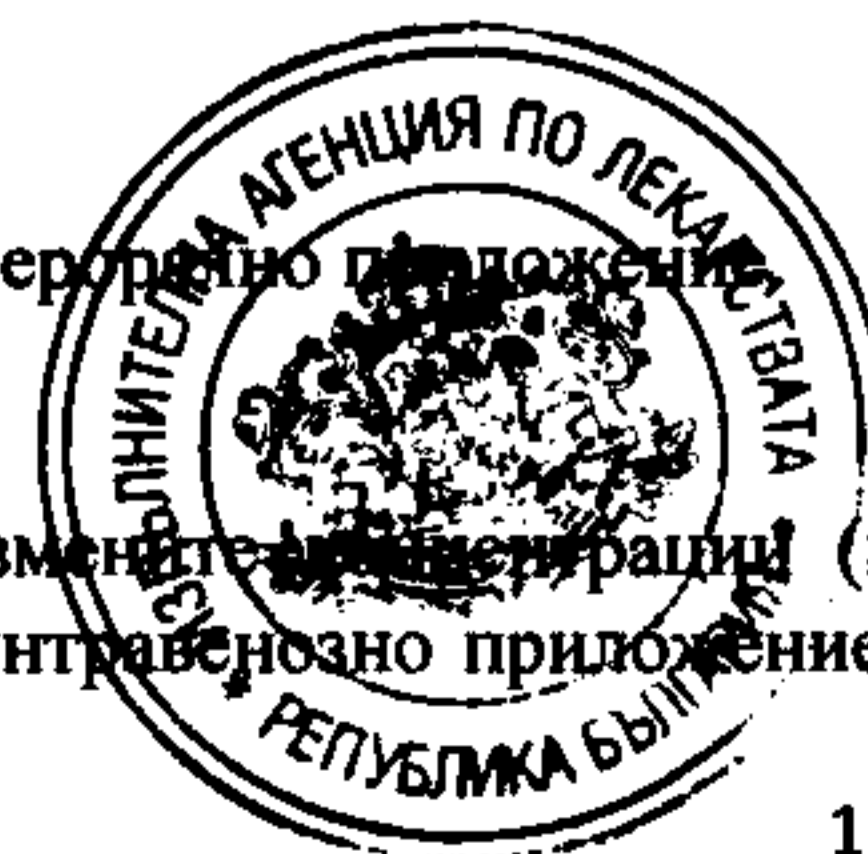
IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са сходни след интравенозно или перорално приложение.

Абсорбция

След перорален прием флуконазол се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90% от концентрациите след интравенозно приложение.



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. При употребата 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 течности. Концентрациите на флуконазол в слюнката и храчката са близки до тези в плазмата. При пациенти с микотичен менингит концентрациите на 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 дни 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 изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вижте 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 кръвообращението.

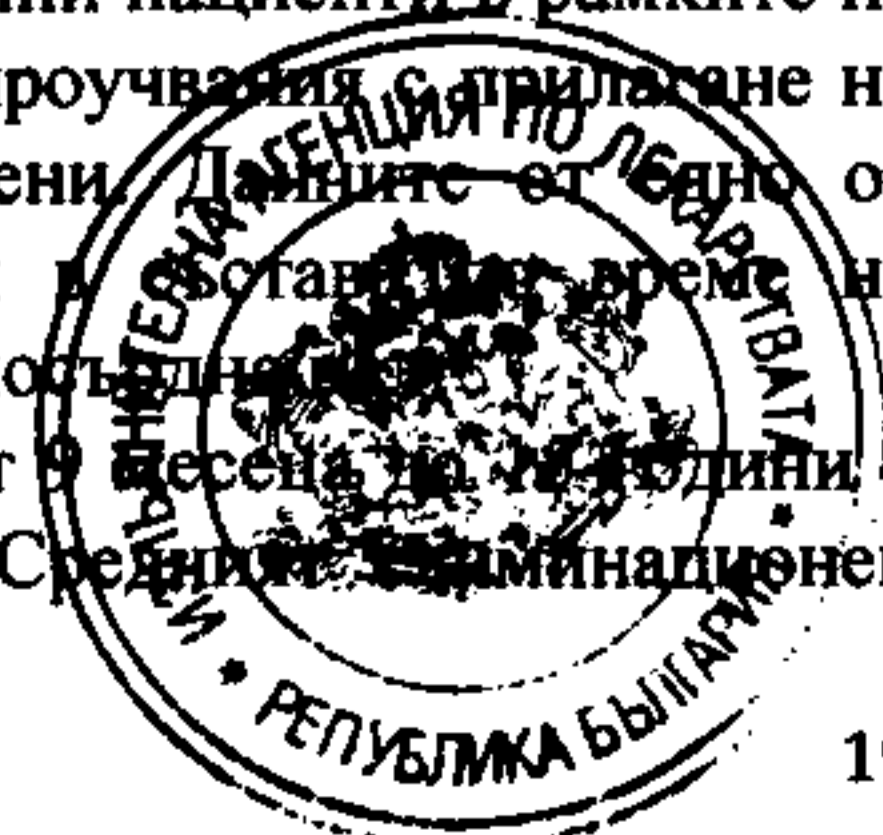
Дългото време на полуживот създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза веднъж дневно, а за лечение на останалите микози – еднократен седмичен прием на лекарството.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR<20 ml/min) времето на полуживот 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 флуконазол се елиминират от кръвта след 3-часов курс на хемодиализа.

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 на времето на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милоидна левкемия. След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 14 години е установена AUC от около 38 µg·h/ml при доза от 1 mg/kg. Средният елиминационен



полуживот от плазмата е вариал 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 полуживот 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 на прилагане на първата 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 кг (в рамките на 0,75-1,10 кг). 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 намалял с времето средно до 53 часа (вариращо от 30 до 131 часа) на седмия и 47 часа (вариращо от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76.4\pm 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, средният терминален полуживот е 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 часа, 22%) и изчисленият бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в старческа възраст, общо са по-ниски от тези при по-млади доброволци. Следователно, промяната в елиминирането на флуконазол при пациенти в старческа възраст изглежда свързана 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 при мишки и плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози от 2,5, 5 или 10 mg/kg дневно (приблизително 2-7 пъти по-високи от препоръчителните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg дневно е наблюдавано повишение на честотата на хепатоцелуларни аденоми.

Мутагенност

Флуконазол, с или без метаболитно активиране е показал отрицателни резултати в тестовете за мутагенност при 4 щама от *Salmonella typhimurium* и в миши лимфома L5178Y система. Цитогенични проучвания *in vivo* (клетки от миши костен мозък след перорален прием на флуконазол) и *in vitro* (лимфоцити от хора, изложени на флуконазол при доза 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) не показват данни за хромозомни мутации.

Репродуктивна токсичност



Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски и 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 са наблюдавани повишения на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дози 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 провокира дистокия и пролонгиране на раждането при няколкостотин 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 понижение на естрогенното ниво под въздействието на високи дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вижте точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев лаурил сулфат
Магнезиев стеарат
Желатин
Оцветителите в капсулната обвивка са:
Титанов диоксид (E171).
Патент синьо V E (E131)
Кармоизин (E122)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхраняват на сухо място, защитено от светлина, при температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Блистери от PVC/Alu, поставени в картонена кутия, заедно с листовка за пациента. Опаковка от 1 капсула или 10 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20030226

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2003 г.

Дата на последно подновяване: 12 декември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2024

