

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Име на продукта - Приложение 7	
20010955	
38811	14-08-2017

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Микосист 150 mg капсули
Mycosyst 150 mg capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 150,0 mg флуконазол (*flucanazole*).

Помощни вещества с известно действие: Всяка капсула съдържа 148,5 mg лактоза безводна.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула

Твърди желатинови капсули, размер № 1, горна част: синя, непрозрачна; долна част: бяла, непрозрачна.
Пълнеж: 360 mg бяла прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Микосист е показан при следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1).

Микосист е показан при възрастни за лечение на:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4).
- Кокцидиондомикоза (вж. точка 4.4).
- Инвазивна кандидоза.
- Кандидоза на лигавиците, включително орофарингеална, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична лигавично-кожна кандидоза.
- Вагинална кандидоза, остра или рецидивираща, когато локалната терапия не е подходяща.
- Кандиден баланит (*Candidal balanitis*), когато локалната терапия не е подходяща.
- Хронична атрофична кандидоза на устната кухина (протезно възпаление на устата), ако зъбната хигиена или локалното лечение не са достатъчни.
- Дерматомикози, включващи *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и дермални инфекции с кандидата, когато е показана системна терапия.
- *Tinea inguim* (онихомикоза), когато се счита, че други средства не са подходящи.

Микосист 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, които са с висок риск от рецидив.
- За да се намали честотата на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно).



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

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

- Микосист се използва за лечение на кандидоза на лигавиците (орофарингеални, езофагеални), инвазивни кандидози, криптококов менингит и при профилактика на инфекциите с кандида при имунокомпрометирани пациенти.
- Микосист може да бъде прилаган като поддържаща терапия за профилактика на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, антиинфекциозната терапия трябва да се коригира подходящо.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и тежестта на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно дозиране трябва да продължи докато клиничните параметри или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на лечение може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

Показания		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 поне 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
Кокцидиоидомикоза		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 при кандидемия е 2 седмици след първия отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
Лечение на кандидоза на лигавиците	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg 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 пациенти, инфектирани с ХИВ, 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 имуносупресия
	- Езофагиална 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 поддържаща доза от 150 mg веднъж седмично	Поддържаща доза: 6 месеца.
Дерматомикози	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea 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 inguium</i> (онихомикоза)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (до израстване на здравия нокът). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква съответно 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира широко при отделните



			индивиди, както и от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани.
Профилактика на инфекция с кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваното начало на развитие на неутропенията и да продължи 7 дни след възстановяването от неутропенията след като броят на неутрофилите се увеличи над 1000 ₃ клетки/mm ³ .

* Алтернативен продукт със същата активна съставка трябва да бъде използван, ако е необходимо за лечението.

Специални популации

Старческа възраст:

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

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при лечение с еднократна доза. При пациенти (включително педиатрична популация) 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 показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчаната дневна доза
> 50	100%
< 50 (без хемодиализа)	50%
Пациенти на редовна хемодиализа	100% след всяка хемодиализа

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

Чернодробно увреждане:

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

Педиатрична популация



При педиатричната популация не бива да се превишава максимална дневна доза от 400 mg. Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Микосист се прилага като еднократна дневна доза.

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

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

Показания	Дозировка	Препоръки
- 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 (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години)

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

Безопасността и ефективността при вагинална кандидоза при педиатричната популация не са установени. Наличните данни за безопасност за другите показания за педиатричната популация са описани в точка 4.8. Ако лечението на вагинална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените екскретират флуконазол бавно. Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка от 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 от 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

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

Капсулите трябва да се поглъщат цели като приемът не зависи от приема на храна.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Микосист като многократна доза от 400 mg дневно или по-висока въз основа на резултатите от проучване на взаимодействията при многократно прилагане.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

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

Криптококоза

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

Дълбоки ендемични микози

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

Бъбречна система

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

Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност и въпреки че е рядко наблюдавано, това може също да се отнася и за флуконазол. Надбъбречната недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизон, е описана в точка 4.5. „Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти”.



Хепатобилиарна система

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

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

Пациенти, които развият необичайни отклонения в чернодробните функционални изследвания по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, предполагащи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът трябва да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. Флуконазол причинява удължаване на QT интервала чрез инхибиране на Ректифаер калиевите канали (Rectifier Potassium Channel) (I_{Kr}). Удължаването на QT интервала от други лекарствени средства (като амиодарон) може да бъде засилено чрез инхибиране на цитохром P450 (CYP) 3A4. По време на наблюдението в периода след пускане на пазара са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи флуконазол. Тези съобщения са включвали сериозно болни пациенти с множество съпътстващи рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение. Пациентите с хипокалемия и напреднала сърдечна недостатъчност са с повишен риск от поява на животозастрашаващи камерни аритмии и *torsades de pointes*.

Микосист трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж точки 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин е субстрат на CYP3A4 и удължава QT интервала в препоръчителните терапевтични дози. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са развивали ексфолиативни кожни реакции като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към много 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.

Свръхчувствителност

Анафилаксия е съобщавана в редки случаи (вж. точка 4.3).



Цитохром P450

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

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дози под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се наблюдава (вж. точки 4.3 и 4.5).

Помощно вещество

Микосист 150 mg твърди капсули съдържа безводна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти е протополоказана:

Цизаприд: Има съобщения за случаи на сърдечни събития, включително *torsade de pointes*, при пациенти на които са прилагани флуконазол и цизаприд едновременно. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg веднъж дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до значимо повишаване на плазмените нива на цизаприд и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: Поради поява на сериозни сърдечни дизаритмии, вторични вследствие удължаването на QTc интервала при пациенти, приемащи азолови противогъбични средства заедно с терфенадин, са проведени проучвания на взаимодействията. В едно от изследванията с 200 mg дневна доза флуконазол не е установено удължаване на QTc интервала. Друго изследване с 400 mg и 800 mg дневна доза флуконазол е показало, че флуконазол приеман в дози от 400 mg дневно или повече, значително повишава плазмените нива на терфенадин при едновременно приложение. Комбинираното приложение на флуконазол в дози от 400 mg или по-високи с терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на флуконазол в дози по-ниски от 400 mg дневно с терфенадин трябва внимателно да се наблюдава.

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

Пимозид: Въпреки че не е проучено *in vitro* 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 (вж. 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 в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).



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

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

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

Едновременно приложение, което трябва да се използва с повишено внимание

Амиодарон: Едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да повиши удължаването на QT интервала. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на флуконазол с амиодарон, особено при високи дози флуконазол (800 mg).

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

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

Рифампицин: Едновременното приложение на флуконазол и рифампицин е довело до намаляване на площта под кривата (AUC) с 25% и скъсяване на времето на полуживот на флуконазол с 20%. При пациенти, които получават едновременно рифампицин, трябва да се вземе предвид повишаване на дозата на флуконазол.

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

Хидрохлоротиазид: В едно фармакокинетично проучване на лекарствени взаимодействия, едновременното прилагане на многократни дози хидрохлоротиазид при здрави доброволци, приемащи флуконазол, води до повишаване на плазмените концентрации на флуконазол с 40%. При ефект от този порядък не е необходимо да се променя схемата на дозиране на флуконазол при пациенти, приемащи едновременно диуретици.

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



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

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

Антикоагуланти: При опита след пускане на пазара, както и при другите азолови противогъбични средства, има съобщения за кървене (синини, епистаксис, стомашно-чревно 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 метаболизма на варфарин чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип или индандионови антикоагуланти едновременно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно наблюдавано. Може да се наложи коригиране на дозата на антикоагулантите.

Бензодиазепини (с краткотрайно действие), напр. мидазолам, триазолам: След перорално приложение на мидазолам, флуконазол е довел до съществено увеличение на концентрациите на мидазолам и психомоторни ефекти. Едновременният перорален прием на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам съответно с 3,7 пъти и 2,2 пъти. Флуконазол 200 mg дневно, приложен едновременно с триазолам 0,25 mg перорално е увеличил AUC и времето на полуживот на триазолам съответно с 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. Ако е необходимо едновременно лечение с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо наблюдавани.

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

Блокери на калциевите канали: Някои антагонисти на калциевите канали (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизират чрез CYP3A4. Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на антагонисти на калциевите канали. Препоръчва се често проследяване за нежелани лекарствени реакции.

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

Циклофосфамид: Комбинирано лечение с циклофосфамид и флуконазол води до повишение на серумния билирубин и серумния креатинин. Комбинацията може да се използва, като се има предвид риска 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. Допълнително, 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 наложи корекция на дозата на фентанил.

НМG-CoA редуктазни инхибитори: Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с НМG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4 като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е необходимо комбинирано лечение, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатинкиназата трябва да се проследява. Приема на НМG-CoA редуктазните инхибитори трябва да се спре, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатинкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

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

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

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

Сиролимус: Флуконазол повишава плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране на метаболизма на сиролимус чрез CYP3A4 и Р-гликопротеин. Тази комбинация може да се използва като се коригира дозата на сиролимус в зависимост от съотношението ефект/измерена 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 нефротоксичност. Дозата на перорално прилагания такролимус трябва да се намали в зависимост от концентрацията на такролимус.

Лосартан: Флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговия активен метаболит (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм, който се появява 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 коригиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: C_{max} и AUC на флурбипрофен се повишават съответно с 23% и 81%, при едновременно приложение с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, C_{max} и AUC на фармакологично активния изомер [S-(+)-ибупрофен] се повишават съответно с 15% и 82%, когато флуконазол се прилага едновременно с рацемичен ибупрофен (400 mg), в сравнение със самостоятелно приложение на рацемичен ибупрофен.

Въпреки че не е специфично проучен, флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на други НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9 (напр. напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчва се често наблюдение за нежелани лекарствени реакции и токсичности свързани с НСПВС. Може да е необходимо коригиране 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 AUC₂₄ на фенитоин със 75% и на C_{\min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се проследяват, за да се избегне токсичност от фенитоин.

Преднизон: Има съобщение за пациент с чернодробна трансплантация, лекуван с преднизон, който развива остра надбъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на флуконазол причинява увеличение на активността на CYP3A4, което води до повишен метаболизъм на преднизон. Пациентите на продължително лечение с флуконазол и преднизон трябва да бъдат внимателно проследявани за недостатъчност на надбъбречната кора при спиране на флуконазол.

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

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

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

Теофилин: В плацебо-контролирано проучване за взаимодействие приложението на флуконазол 200 mg за 14 дни води до намаление на средния плазмен клирънс на теофилин с 18%. Пациентите, които получават високи дози теофилин или които поради други причини са с повишен риск от токсичност от теофилин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на токсичност от теофилин, докато приемат флуконазол. Лечението 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 (напр. винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект по отношение на CYP3A4.

Витамин А: Въз основа на съобщение за един пациент, приемащ комбинирано лечение с всички транс-ретиноидна киселина (киселинна форма на витамин А) и флуконазол, са възникнали нежелани лекарствени реакции, свързани с ЦНС, под формата на церебрален псевдотумор (*pseudotumour cerebri*), които са изчезнали при спиране на лечението с флуконазол. Тази комбинация може да се използва, но трябва да се има предвид риска за нежелани реакции, свързани с ЦНС.

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% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата и/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 съответно с 84% и 74% дължащо се на приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотът на зидовудин е също така удължен с приблизително 128% при комбинирано лечение с флуконазол. Пациентите, получаващи тази комбинация, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на нежелани реакции, свързани със зидовудин. Може да се обмисли понижаване на дозата на зидовудин.

Азитромицин: В открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на единична перорална доза азитромицин от 1 200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза флуконазол от 800 mg, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетиката на азитромицин. Не е установено значително 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 флуконазол дневно площта под кривата на етинил естрадиол и левоноргестрел се е увеличила съответно с 40% и 24%. Следователно многократното дозиране на флуконазол в такива дози е малко вероятно да има ефект върху ефикасността на комбинираните перорални контрацептиви.

Ивакафтор: Едновременното приложение с ивакафтор, потенциатор на кистичния фиброзен трансмембранен регулатор на проводимостта (CFTR), повишава 3 пъти експозицията на ивакафтор и 1,9 пъти експозицията на хидроксиметил-ивакафтор (M1). Препоръчва се понижаване на дозата на ивакафтор до 150 mg веднъж дневно при пациенти, приемащи едновременно умерени инхибитори на CYP3A 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.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза) при новородени, чиито майки са лекувани за най-малко три или повече месеца с високи дози (400-800 mg/дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между употребата на флуконазол и тези събития не е ясна.

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

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

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

Кърмене

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



Фертилитет

Флуконазол не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Микосист и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако проявят някои от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често (> 1/10) съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта и обрив.

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

Система-орган клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, Хипертриглицердемия, Хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, Инсомния	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, Парестезия, Замаяност, Нарушение на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, Повръщане, Диария, Гадене	Констипация, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата,	
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на аланин	Холестаза (вж. точка 4.4), Жълтеница (вж. точка 4.4)	Чернодробна дисфункция



	аминотрансферазата (вж. точка 4.4), Повишаване на аспартат аминотрансферазата (вж. точка 4.4), Повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Повишен билирубин (вж. точка 4.4)	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 изпотяване	Токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4), Синдром на Стивънс-Джонсън (вж. точка 4.4), Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), Ексфолиативен дерматит, Ангиоедем, Оток на лицето, Алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, Неразположение, Астения, Повишена температура	

*Включително фиксиран лекарствен обрив

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране с флуконазол, като едновременно се съобщава за халюцинации и параноидно поведение.



В случай на предозиране, може да се приложи подходящо симптоматично лечение (с поддържащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).

Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; предизвикване на обилна диуреза може да повиши степента на елиминиране. Тричасов курс на хемодиализа намалява плазмените нива с приблизително 50%

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолово антимикотично средство. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което е жизненоважен етап при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и може би е причина за антимикотичната активност на флуконазол. Флуконазол е показал по-голяма селективност за гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

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

In vitro чувствителност

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

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

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози, дължащи се на *Candida* spp. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазол. Съществува също така директна, но нелинейна връзка между AUC или дозата и успешен клиничен отговор към орална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. Подобно лечение е по-малко подходящо за инфекции, причинени от шамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

Механизъм на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимикотични средства. За гъбичните шамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, е известно че



проявяват високи минимални инхибиращи концентрации (MICs) към флуконазол, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

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

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))

Въз основа на анализите на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор EUCAST-AFST (Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства - подкомитет за Изпитване за чувствителност към антимикробни средства) е определил гранични стойности на флуконазол за видовете *Candida* (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, които са определени главно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от MIC разпределението при специфичните видове, както и видово свързани гранични стойности за тези видовете, които най-често са свързани с инфекции при хората. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Противогъбично средство	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 = чувствителен, R = резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от MIC разпределението при специфични видове. Те се използват само при организми, които нямат специфични гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете са лоша цел за лечение с лекарствения продукт.

IE = Няма достатъчно доказателства, че видовете са добра цел за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

След перорално приложение флуконазол се резорбира добре и плазмените нива (и системната бионаличност) са над 90% от нивата, които се достигат след интравенозно въвеждане. Пероралната абсорбцията 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 нива се достигат на 4 – 5^{-ия} ден след многократно прилагане веднъж дневно. Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, позволява достигане на плазмени нива приблизително до 90% от равновесните плазмени нива на 2^{-ия} ден.

Разпределение



Привидният обем на разпределение е близък до общия обем на водата в тялото. Свързването с плазмените протеини е ниско (11 – 12 %).

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

Висока концентрация на флуконазол в кожата, превишаващи серумната концентрация, се достигат в роговия слой (stratum corneum), епидермиса, дермата и потта. Флуконазол се натрупва в роговия слой. При доза 50 mg веднъж дневно концентрацията на флуконазол след 12 дни е 73 µg/g и 7 дни след прекратяване на лечението е все още 5,8 µg/g. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на флуконазол в роговия слой на 7^{ма} ден са 23,4 µg/g и 7 дни след втората доза са все още 7,1 µg/g.

Концентрацията на флуконазол в ноктите след 4 месеца при доза 150 mg веднъж седмично е 4,05 µg/g при здрави и 1,8 µg/g при болни нокти, като флуконазол може да се измери в ноктите 6 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 изoenзимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изoenзим CYP2C19.

Елиминиране

Плазменият елиминационният полу-живот на 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 креатининовия клирънс. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългото време на плазмен елиминационен полуживот създава предпоставки за лечение с еднократна доза на вагиналната кандидоза, а за лечение при други показания – дозировка веднъж дневно и веднъж седмично.

Специални популации

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 е необходимо понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. След три часов курс на хемодиализа около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта.

Педиатрична популация

Оценени са фармакокинетични данни за 113 педиатрични пациенти от 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при преждевременно новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване по програми за разширен достъп до иновативно лечение (compassionate use study).

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg·hr/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средното време на елиминационен плазмен полуживот от е варирано между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 0,8 l/kg след прилагане на многократни дози. Установен е по-дълъг елиминационен плазмен полуживот от



приблизително 24 часа след еднократна доза. Това е сравнимо с елиминационния плазмен полуживот на флуконазол след еднократно прилагане на 3 mg/kg интравенозно на деца на възраст от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение при тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg) при 12 преждевременно родени в средна гестационна седмица около 28 седмици. Седем пациента са завършили протокола като са прилагани максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният полуживот (часове) е бил 74 часа (вариращ от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (вариращ от 30 до 131 часа) на 7^{-ия} ден и 47 часа (вариращ от 27 до 68 часа) на 13^{-ия} ден. Площта под кривата ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) е била 271 (в рамките на 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 до 734) на 7^{-ия} ден и е намаляла средно до 360 (в рамките на 167 до 566) на 13^{-ия} ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1 183 (в рамките на 1 070 до 1 470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1 184 (в рамките на 510 до 2 130) на 7^{-ия} ден и 1 328 (от 1 040 до 1 680) на 13^{-ия} ден.

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст 65 години или повече, 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 $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, а средното терминално време на полуживот е било 46,2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните стойности, съобщавани при нормални млади мъже доброволци. Едновременното приложение на диуретици не е променило значимо AUC или C_{max} . В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство, екскретирано с урината (0 – 24 h, 22%) и изчисленият бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в старческа възраст като цяло са по-ниски от тези при по-млади доброволци. Следователно, промяната в диспозицията на флуконазол при пациенти в старческа възраст изглежда са свързани с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти при предклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, считани за значително по-високи от тези при хората, което показва малко значение за клиничната употреба.

Карциногенеза

Няма данни за канцерогенен потенциал на флуконазол при мишки и при плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози от 2,5, 5 или 10 mg/kg/дневно (приблизително 2 – 7 пъти по-високи от препоръчаните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/дневно, е наблюдавано повишаване на честотата на хепатоцелуларен аденом

Мутагенеза

Флуконазол, с или без метаболитно активиране, е показал отрицателен резултат в тестовете за мутагенност при 4 щама от *Salmonella typhimurium* и миши лимфом L5178Y – система. Цитогенични проучвания *in vitro* (клетки от миши костен мозък, след перорален прием на флуконазол) и *in vitro* (лимфоцити от хора, изложени на флуконазол при доза 1 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) не показват данни за хромозомни мутации.

Репродуктивна токсичност

Флуконазол не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове, третирани перорално в дози от 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в дози от 5, 25 или 75 mg/kg.



Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; наблюдавано е повишаване на феталните анатомични варианти (излишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи. При дози от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като аномалиите включват деформирани ребра, цепнато небце и нарушения в черепно-лицевата осификация.

Началото на раждането е било леко забавено при перорална доза от 20 mg/kg, а дистокия и удължаване на раждането при няколко майки плъхове е наблюдавано при интравенозно прилагане на дози от 20 mg/kg и 40 mg/kg. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените животни и намаляване на преживяемостта на новородените. Тези ефекти върху родовия процес съответстват на специфично за вида понижаване на естрогенното ниво от високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пълнеж на капсулите:

Силициев диоксид колоиден безводен, магнезиев стеарат, талк, повидон (PVP K 30), царевично нишесте, лактоза безводна.

Капсулна обвивка:

Индиго кармин (E 132, С.І. 73015), титанов диоксид (E 171, С.І. 77891), желатин.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка от лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио, което съдържа по 1, 2, или 4 капсули. Една блистерна лента е опакована в съгваема картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не са необходими специални инструкции.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest X.
Gyömrői út 19-21
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010444/09.05.2001

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

2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

