

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

DIFLUKONAZOL® / ДИФЛУКОНАЗОЛ® 50 mg, капсула
DIFLUKONAZOL® / ДИФЛУКОНАЗОЛ® 100 mg, капсула
DIFLUKONAZOL® / ДИФЛУКОНАЗОЛ® 150 mg, капсула
DIFLUKONAZOL® / ДИФЛУКОНАЗОЛ® 200 mg, капсула
fluconazole

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 капсула содржи 50 mg флуконазол, помошни супстанции.
1 капсула содржи 100 mg флуконазол, помошни супстанции.
1 капсула содржи 150 mg флуконазол, помошни супстанции.
1 капсула содржи 200 mg флуконазол, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Дифлуконазол® е индициран кај следниве фунгални инфекции (видете дел 5.1).

Дифлуконазол® кај возрасни е индициран за третман на:

- Криптококен менингитис (видете дел 4.4).
- Кокцидиоидомикоза (видете дел 4.4).
- Инвазивна кандидијаза.
- Мукозна кандидијаза вклучувајќи орофарингеална, езофагеална кандидијаза, кандидурија и хронична мукокутана кандидијаза.
- Хронична орална атрофична кандидијаза (од забна протеза) ако денталната хигиена или локалниот третман не се доволни.
- Вагинална кандидијаза, акутна или рекурентна, кога локалната терапија не е соодветна.
- Кандидијален баланитис кога локалната терапија не е соодветна.
- Дерматомикози вклучувајќи tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor и дермални кандидијални инфекции кога е индицирана системска терапија.
- Tinea unguinum (onychomycosis) кога терапијата со други лекови не е соодветна.



Дифлуконазол® кај возрасни е индициран за профилакса на:

- Релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик од рекуренца.
- Релапс на орофарингеална или езофагеална кандидијаза кај пациенти инфицирани со ХИВ кои се изложени на висок ризик од релапс.
- Да се намали инциденцата на рекурентна вагинална кандидијаза (4 или повеќе епизоди годишно).
- Профилакса на кандидјални инфекции кај пациенти со пролонгирана неутропенија (како што се пациентите со хематолошки малигни заболувања кои примаат хемотерапија или пациенти кои примаат хематопоетски матични клетки за трансплантација (видете го делот 5.1)).

Дифлуконазол® е индициран кај новороденчиња, доенчиња, мали деца, деца и адолесценти на возраст од 0 до 17 годишна возраст:

Дифлуконазол® се користи за третман на мукозна кандидијаза (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидијаза, криптококен менингитис и профилакса на кандидјални инфекции кај имунокомпромитирани пациенти. Дифлуконазол® може да се користи како терапија на одржување за да се спречи релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик од повторното јавување (види дел 4.4).

Терапијата со Дифлуконазол® може да започне и пред да бидат познати резултатите од културите и другите лабораториски испитувања, но сепак, кога овие резултати ќе станат достапни, антиинфективната терапија треба да се прилагодува соодветно.

Треба да се разгледаат официјалните насоки за соодветна употреба на антифунгални лекови.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата треба да се заснова на видот и сериозноста на фунгалната инфекција. Лекувањето на инфекции кај кои е потребно повеќекратно дозирање, треба да се продолжи се додека клиничките параметри или лабораториски тестови не покажат дека активната габична инфекција се повлекла. Несоодветен период на третман може да доведе до повторување на активна инфекција.

Возрасни

<u>Индикации</u>		<u>Дозирање</u>	<u>Времетраење на третманот</u>
Криптококоза	- Третман на криптококен менингитис.	Ударна доза: 400 mg првиот ден. Последователна доза: 200 mg до 400 mg дневно.	Вообичаено најмалку 6 до 8 недели. Кај животозагрозувачки инфекции дневната доза може да се заголеми до 800 mg.



	- Терапија на одржување за да се превенира релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик од рекуренца.	200 mg дневно.	Неопределено, дневна доза од 200 mg.
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg.	11 месеци до 24 месеци или подолго, во зависност од пациентот. 800 mg дневно може да се земат во предвид за некои инфекции и особено за менингеално заболување.
Инвазивна кандидијаза		Ударна доза: 800 mg првиот ден. Последователна доза: 400 mg дневно.	Во принцип, препорачано времетраење на терапијата за кандидемија е 2 недели после првите негативни резултати од хемокултура и повлекувањето на занците и симптомите на кандидемија.
Третман на мукозна кандидијаза	-Орофарингеална кандидијаза	Ударна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден. Последователна доза: 100 mg до 200 mg дневно.	7 до 21 ден (додека орофарингеалната кандидијаза е во ремисија). Подолги периоди може да се применуваат кај пациенти со сериозно компрометирана функција на имунолошкиот систем.
	- Езофагеална кандидијаза	Ударна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден. Последователна доза: 100 mg до 200 mg дневно.	14 до 30 дена (додека езофагеалната кандидијаза е во ремисија). Подолги периоди може да се применуваат кај пациенти со сериозно компрометирана



			функција на имунолошкиот систем.
	- Кандидурија	200 mg до 400 mg дневно.	7 до 21 ден. Подолги периоди може да се применуваат кај пациенти со сериозно компромитирана функција на имунолошкиот систем.
	- Хронична атрофична кандидијаза	50 mg дневно.	14 дена.
	- Хронична мукокутана кандидијаза	50 mg до 100 mg дневно.	До 28 дена. Подолги периоди во зависност од тежината на инфекцијата или основната имунолошка компромизација или инфекција.
Превенција на релапс на мукозна кандидијаза кај пациенти инфицирани со ХИВ кои се со зголемен ризик за појава на релапс	- Орофарингеална кандидијаза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пати неделно.	На неопределено време за пациенти со хронична имунолошка супресија
	- Езофагеална кандидијаза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пати неделно.	На неопределено време за пациенти со хронична имунолошка супресија
Генитална кандидијаза	- Акутна вагинална кандидијаза	150 mg.	Еднократна доза.
	- Кандидијален баланитис		
	- Третман и профилакса на рекурентна вагинална кандидијаза (4 или повеќе епизоди годишно).	150 mg секој трет ден, вкупно 3 дози (прв, четврти и седми ден) следено со 150 mg еднаш неделно доза на одржување	Доза на одржување: 6 месеци.
Дерматомикози	- <i>Tinea pedis</i> ,	150 mg еднаш неделно или 50 mg еднаш дневно.	2 до 4 недели, за третман на <i>tinea pedis</i> може да бидат потребни 6 недели.
	- <i>Tinea corporis</i> ,		
	- <i>Tinea cruris</i> ,		
	- <i>Candida</i> infections		



	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg еднаш неделно.	1 до 3 недели.
		50 mg еднаш дневно.	2 до 4 недели.
	- <i>Tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg еднаш неделно.	Третманот треба да продолжи се додека инфицираниот нокт не се замени (не израсне неинфициран нокт). За повторно израснување на ноктите на прстите на нозете и палците нормално е потребно 3 до 6 месеци и 6 до 12 месеци, соодветно. Меѓутоа, брзината на растењето може варира индивидуално, и со возраста. После успешен третман на долгорочни хронични инфекции, ноктите понекогаш остануваат деформирани.
Профилактика на кандидијални инфекции кај пациенти со продолгирана неутропенија		200 mg до 400 mg.	Третманот треба да започне неколку дена пред очекуваниот почеток на неутропенијата и да продолжи уште 7 дена после заздравувањето од неутропенијата, откако бројот на неутрофили ќе биде над 1000 клетки во mm^3 .

Посебни популации

Постари пациенти

Дозата треба да се прилагоди во зависност од реналната функција (видете Ренално оштетување).

Ренално оштетување

Кај еднократно дозирање не е неопходно прилагодување на дозата. Кај пациенти (вклучително и педијатриска популација) со нарушена ренална функција кои примаат повеќе дози на флуконазол, треба да се даде почетна доза од 50 mg до 400 mg, во зависност од препорачаната дневна доза за индикацијата. После иницијалната ударна доза, дневната доза (во зависност од индикацијата) треба да биде врз основа на следнава табела:



Креатинин клиренс (ml/min)	Процент од препорачаната доза
>50	100%
≤ 50 (без дијализа)	50%
Редовна дијализа	100% после секоја дијализа

Пациентите кои се на редовна дијализа треба да примат 100% од препорачаната доза после секоја дијализа, на деновите без дијализа, пациентите треба да примат редуцирана доза во зависност од нивниот креатинин клиренс.

Хепатално оштетување

Кај пациентите со хепатално оштетување достапни се лимитирани податоци, поради што флуконазол треба да се администрира со претпазливост кај пациентите со хепатална дисфункција (видете дел 4.4 и 4.8).

Педијатриска популација

Кај педијатриските пациенти, не треба да се надмине максималната дневна доза од 400 mg.

Како и кај возрасни со слични инфекции, времетраењето на третманот се базира на клиничкиот и миколошкиот одговор. Дифлуконазол® се администрира како еднократна дневна доза.

Кај педијатриски пациенти со оштетена ренална функција, видете дозирање кај “Ренално оштетување”. Фармакокинетиката на флуконазол не е испитувана кај педијатриски пациенти со ренална инсуфициенција (за новороденчиња кај кои често се појавува ренална незрелост, ве молиме видете подолу).

Доенчиња, мали деца и деца (од 28 дена до 11 годишна возраст):

Индикација	Дозирање	Препораки
- Мукозна кандидијаза	Почетна доза: 6 mg/kg Последователна доза: 3 mg/kg дневно	Почетна доза може да се применува на првиот ден, за побрзо да се постигне стабилна состојба на нивоата на лекот.
- Инвазивна кандидијаза - Криптококен менингитис	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	Во зависност од тежината на болеста
- Терапија на одржување за да се превенира релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик од рекурренца.	Доза: 6 mg/kg дневно.	Во зависност од тежината на болеста
- Профилакса на <i>Candida</i> кај имунокомпромитирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно.	Во зависност од степенот и времетраењето на предизвиканата неутропенија (видете



дозирање кај Возрасни).

Адолесценти (од 12 до 17 годишна возраст):

Во зависност од тежината и пубертетскиот развој, пропишувачот ќе треба да оцени кое дозирање (за возрасни или деца) е најсоодветно. Клиничките податоци укажуваат на тоа дека децата имаат повисок клиренс на флуконазол од клиренсот на флуконазол забележан кај возрасните. Дозата од 100, 200 и 400 mg кај возрасни одговара на доза од 3, 6 и 12 mg/kg кај децата, за да се добие споредлива системска експозиција.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на флуконазол, за генитална кандидијаза кај педијатриската популација. Актуелните достапни податоци за безбедноста за другите педијатриски индикации, се опишани во делот 4.8. Ако е неопходен третман на генитална кандидијаза кај адолесцентите (од 12-17 години), дозирањето треба да биде исто како кај возрасните.

Новороденчиња (од 0 до 27 дена):

Кај новороденчињата, флуконазолот се екскретира бавно. Постојат неколку фармакокинетски податоци кои го подржуваат ова дозирање кај новороденчињата (видете дел 5.2).

<u>Возрасна група</u>	<u>Дозирање</u>	<u>Препораки</u>
Новороденчиња (од 0 до 14 дена)	Истата mg/kg доза како за доенчиња, мали деца и деца, треба да се даде на секои 72 часа	Не треба да се надминува максималната доза од 12 mg/kg на секои 72 часа
Новороденчиња (од 15 до 27 дена)	Истата mg/kg доза како за доенчиња, мали деца и деца, треба да се даде на секои 48 часа	Не треба да се надминува максималната доза од 12 mg/kg на секои 48 часа

Начин на примена

Капсулите треба да се проголтаат цели, независно од земањето на храна.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, други азолни супстанции, или на било која од помошните супстанции (видете го делот 6.1).

Врз основа на резултатите од студија за интеракција при повеќекратно дозирање, истовремената примена на терфенадин е контраиндицирана кај пациенти на третман со флуконазол, при повеќекратно дозирање на дози од 400 mg на ден или повисоки. Истовремената примена на други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, а кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4, како што се цисаприд, астемизол, пимозид, кинидин, амиодарон и еритромицин, е контраиндицирана кај пациенти кои примаат флуконазол (видете дел 4.4 и 4.5).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Tinea capitis

Испитуван е третманот со флуконазол кај деца со tinea capitis. Забележано е дека флуконазол не е супериорен во однос на грисеофулвин и целокупната стапка за успех на третманот била помала од 20%. Поради тоа, флуконазол не треба да се применува за третман на tinea capitis.

Криптококоза

Доказите за ефикасноста на флуконазол во третманот на криптококоза на други места (пример пулмонална и кутана криптококоза) се ограничени, со што се лимитирани и дозните препораки.

Длабоки ендемски микози

Доказите за ефикасноста на флуконазол во третманот на други форми на ендемски микози како паракокцидиоидомикоза, лимфокутана споротрихоза и хистоплазмоза, се лимитирани, со што се лимитирани и посебни дозни препораки.

Ренален систем

Флуконазол треба да се применува со претпазливост кај пациентите со ренална дисфункција (видете дел 4.2).

Адренална инсуфициенција

Познато е дека флуконазол предизвикува адренална инсуфициенција, и тоа, исто така, иако ретко може да се однесува на флуконазол. Адренална инсуфициенција при истовремена терапија со преднизон е опишана во точка **4.5 Ефектот на флуконазол врз други лекови.**

Хепатобилијарен систем

Флуконазол треба да се применува со претпазливост кај пациентите со хепатална дисфункција.

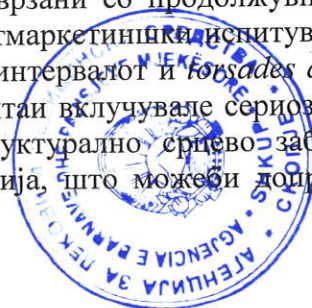
Флуконазол е поврзан со ретки случаи на хепатална токсичност, вклучувајќи и смртен исход, примарно кај пациенти со сериозно основно заболување. Во случаи на хепатотоксичност поврзана со флуконазол, не била забележана јасна поврзаност со вкупната дневна доза, времетраење на третманот, полот или возраста на пациентот. Хепатотоксичноста со флуконазол вообичаено била реверзибилна при прекин на третманот.

Пациентите кај кои за време на третманот со флуконазол ќе се појават абнормални тестови за функцијата на хепарот, треба внимателно да се следат заради можноста од посериозно хепатално оштетување.

Пациентите треба да се информираат за симптомите на сериозен хепатален ефект (астенија, анорексија, перзистентно гадење, повраќање и жолтица). Третманот со флуконазол треба веднаш да се прекине и пациентот да се обрати кај лекар.

Кардиоваскуларен систем

Некои азоли, вклучувајќи го и флуконазол, се поврзани со продолжување на QT интервалот на електрокардиограм. За време на постмаркетини испитувања биле забележани ретки случаи на продолжување на QT интервалот и *torsades de pointes* кај пациентите кои земале флуконазол. Овие извештаи вклучувале сериозно болни пациенти со мултипни ризик фактори, како структурално срцево заболување, електролитна абнормалност и истовремена терапија, што можеби допринеле за појавата на овие случаи.



Флуконазол треба да се применува со претпазливост кај пациенти со овие потенцијално проаритмогени состојби. Истовремената примена на други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, а кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4, е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Познато е дека халофантрин во препорачани терапевтски дози го продолжува QT интервалот, и е субстрат на CYP3A4. Поради тоа, не се препорачува истовремена примена на флуконазол со халофантрин (видете дел 4.5).

Дерматолошки реакции

Ретко, во тек на третманот со флуконазол може да се јават ексфолијативни кожни реакции, како Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза. Пациентите со СИДА се повеќе склони за развој на тешки кожни реакции на многу лекови. Во случај на појава на исип кај пациенти третирани за површински фунгални инфекции, кој се припишува на флуконазол, понатамошниот третман со овој лек треба да се прекине. Ако кај пациентите со инвазивни/системски фунгални инфекции се појави исип, потребно е внимателно следење и третманот со флуконазол да се прекине доколку се појават булозни лезии или еритема мултиформе.

Хиперсензитивност

Во ретки случаи пријавена е анафилакса (видете дел 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е потенциен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Исто така, флуконазол е инхибитор на CYP2C19. Пациентите кои истовремено со флуконазол се третирани со лекови со тесен терапевтски прозорец кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, треба да се мониторираат (видете дел 4.5).

Терфенадин

Потребно е внимателно следење при истовремена примена на флуконазол во дози помали од 400 mg дневно со терфенадин (видете дел 4.3 и 4.5).

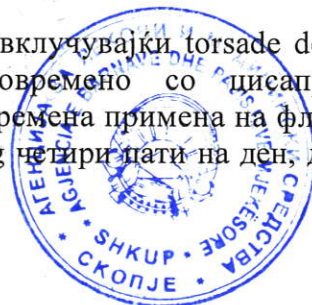
Ексципиенси:

Дифлуконазол[®] капсулите содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на непоносливост на галактоза, Ларп лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Контраиндицирана е истовремена примена на флуконазол со следниве лекови:

Цисаприд: Постојат извештаи за срцеви настани вклучувајќи torsade de pointes, кај пациенти кои примале флуконазол истовремено со цисаприд. Во контролирано испитување, покажано е дека истовремена примена на флуконазол во доза од 200 mg еднаш на ден и цисаприд 20 mg четири пати на ден, довела до



сигнификантно зголемување на плазма нивоата на цисаприд и продолжување на QT интервалот. Истовремена терапија на флуконазол и цисаприд е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Терфенадин: Поради појавата на сериозни срцеви дисритмии, секундарно поради продолжување на QTc интервалот кај пациенти кои примаат азолни антифунгални лекови заедно со терфенадин, изведени се студии за интеракции. Во една студија, флуконазол во доза од 200 mg на ден, не довел до продолжување на QTc интервалот. Во друго испитување со флуконазол во доза од 400 mg и 800 mg дневно, покажано е дека флуконазол во дози од 400 mg на ден или поголеми, значително ги зголемува плазматските нивоа на терфенадин кога се зема истовремено. Истовремената употреба на флуконазол во дози од 400 mg или поголеми со терфенадин е контраиндицирана (видете дел 4.3). При истовремена примена на флуконазол во дози помали од 400 mg на ден со терфенадин, потребно е внимателно мониторирање.

Астемизол: Истовремената примена на флуконазол со астемизол, може да го намали клиренсот на астемизол. Зголемените плазматски концентрации на астемизол може да доведат до продолжување на QT интервалот и ретко до појава на torsade de pointes. Истовремената примена на флуконазол и астемизол е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Пимозид: Иако нема ин витро и ин виво студии, истовремената примена на флуконазол со пимозид може да резултира со инхибиција на метаболизмот на пимозид. Зголемените плазматски концентрации на пимозид може да доведат до продолжување на QT интервалот и ретко до појава на torsade de pointes. Истовремената примена на флуконазол и пимозид е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Кинидин: Иако нема ин витро и ин виво студии, истовремената примена на флуконазол со кинидин може да резултира со инхибиција на метаболизмот на кинидин. Зголемените плазматски концентрации на кинидин може да доведат до продолжување на QT интервалот и ретко до појава на torsade de pointes. Истовремената примена на флуконазол и кинидин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Еритромицин: Истовремената примена на флуконазол и еритромицин го зголемува ризикот од кардиотоксичност (продолжување на QT интервалот, torsade de pointes) и последователно ненадејна срцева смрт. Истовремената примена на флуконазол и еритромицин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Амиодарон: Истовремената употреба на флуконазол со амиодарон може да резултира со инхибиција на метаболизмот на амиодарон. Употребата на амиодарон е поврзана со продолжување на QT интервалот. Истовремената употреба на флуконазол и амиодарон е контраиндицирана (види дел 4.3).

Не се препорачува истовремена примена на флуконазол со следниве лекови:

Халофантрин: Како резултат на инхибиторниот ефект врз CYP3A4, флуконазол може да ја зголеми концентрацијата на халофантрин во плазмата. Истовремената примена на флуконазол и халофантрин го зголемува ризикот од кардиотоксичност

(продолжување на QT интервалот, torsade de pointes) и последователно ненадејна срцева смрт. Оваа комбинација треба да се избегнува.

Потребна е претпазливост и прилагодување на дозата, при истовремена примена на флуконазол со следниве лекови:

Ефект на други лекови врз флуконазол

Рифампицин: Истовремената примена на флуконазол и рифампицин резултирала со 25% намалување на AUC и 20% пократок полуживот на елиминација на флуконазол. Кај пациентите кои истовремено примаат рифампицин, треба да се земе во предвид зголемување на дозата на флуконазол.

Интеракциските студии покажале дека при орална примена на флуконазол со храна, циметидин, антациди или после зрачење на целото тело заради трансплантација на коскена срцевина, немало клиничко значајно пореметување на апсорпцијата на флуконазол.

Хидрохлортијазид: Во студија за фармакокинетска интеракција кај здрави доброволци, истовремената администрација на хидрохлортијазид (неколку дози) и флуконазол, ја зголемило плазматската концентрација на флуконазол за 40%. Ваквиот ефект не бара прилагодување на дозата на флуконазол кај пациенти кои истовремено примаат диуретици.

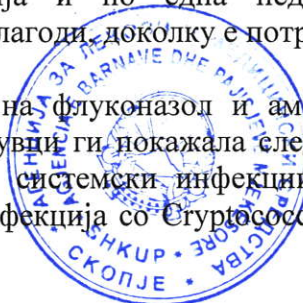
Влијание на флуконазол врз други лекови

Флуконазол е моќен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензимот 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Флуконазол, исто така е инхибитор на CYP2C19 изоензимот. Во прилог на забележаните/документирани интеракции спомнати подолу, постои ризик за зголемена плазма концентрација на други лекови кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, при истовремена примена со флуконазол. Затоа, потребна е претпазливост и внимателно следење на пациентите при примена на овие. Инхибиторниот ефект на флуконазол врз ензимот, опстојува 4-5 дена по прекинување на третманот со флуконазол, поради долгиот полуживот на флуконазол (видете дел 4.3).

Алфентанил: За време на истовремена терапија со флуконазол (400 mg) и интравенски алфентанил (20 mg/kg) кај здрави доброволци, AUC₁₀ на алфентанил било зголемено 2-пати, најверојатно поради инхибиција на CYP3A4. Може да биде неопходно прилагодување на дозата на алфентанил.

Амитриптилин, нортриптилин: Флуконазол го зголемува ефектот на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин може да се мерат при започнувањето на комбинираниот терапија и по една недела. Дозата на амитриптилин/нортриптилин треба да се прилагоди, доколку е потребно.

Амфотерицин Б: Истовремената употреба на флуконазол и амфотерицин Б во заразени нормални и имunosупримираны глуми ги покажала следниве резултати: мал дополнителен антифунгален ефект кај системски инфекции со *C. albicans*, никакви интеракции кај интракранијална инфекција со *Cryptococcus neoformans*, и



антагонизам на двата лека кај системски инфекции со *Aspergillus fumigatus*. Клиничкото значење на добиените резултати во овие студии е непознато.

Антикоагуланти: Во постмаркетиншкото искуство, како и со другите азолни антифунгални лекови, пријавени се крварења (модринки, крварење од носот, гастроинтестинално крварење, хематурија, и мелена), со зголемување на протромбинското време, кај пациенти кои примале флуконазол истовремено со варфарин. За време на истовремената терапија со флуконазол и варфарин, протромбинското време било продолжено до 2-пати, што веројатно се должи на инхибиција на метаболизмот на варфарин преку CYP2C9. Кај пациентите кои примаат антикоагуланти од кумарински тип истовремено со флуконазол, протромбинското време треба внимателно да се следи. Прилагодување на дозата на варфарин може да биде неопходно.

Бензодиазепини (со кратко дејство), односно мидазолам, триазолам: По орална администрација на мидазолам, флуконазол довел до значајно зголемување на концентрацијата на мидазолам и психомоторни ефекти. Истовремената примена на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg орално, довела до зголемување на AUC и полуживотот на мидазолам за 3,7 пати и 2.2 пати, соодветно. Флуконазол 200 mg на ден, даден истовремено со триазолам 0,25 mg орално, го зголемил AUC и полуживотот на триазолам за 4.4 пати и 2.3 пати, соодветно. При истовремена терапија со флуконазол, забележано е потенцирање и продолжување на ефектите на триазолам. Доколку кај пациентите кои се третирани со флуконазол, потребна е истовремена терапија со бензодиазепини, треба да се размисли за намалување на дозата на бензодиазепините, а пациентите треба соодветно да се следат.

Карбамазепин: Флуконазол го инхибира метаболизмот на карбамазепин, при што забележано е зголемување на серумскиот карбамазепин за 30%. Постои ризик за појава на токсичност со карбамазепин. Прилагодување на дозата на карбамазепин може да биде неопходно во зависност од мерењата на концентрацијата/ефектот.

Блокатори на калциумовите канали: Одредени антагонисти на калциумовите канали (нифедипин, исрадин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизираат преку CYP3A4. Флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на антагонистите на калциумовите канали. Се препорачува често мониторирање заради несакани дејства.

Целекоксиб: За време на истовремена терапија со флуконазол (200 mg на ден) и целекоксиб (200 mg), C_{max} и AUC на целекоксиб се зголемиле за 68% и 134%, соодветно. При истовремена терапија со флуконазол, може да биде потребно половина од дозата на целекоксиб.

Циклофосфамид: Истовремената терапија со циклофосфамид и флуконазол резултира со зголемување на серумскиот билирубин и серумскиот креатинин. Комбинација може да се користи, земајќи го предвид ризикот од зголемување на серумскиот билирубин и серумскиот креатинин.

Фентанил: Пријавен е фатален случај поради интоксикација со фентанил, како резултат на можната интеракција на фентанил и флуконазол. Покрај тоа, забележано е дека кај здрави доброволци, флуконазол значително ја забавува



елиминацијата на фентанил. Зголемената концентрација на фентанил може да доведе до респираторна депресија. Пациентите треба внимателно да се следат поради потенцијален ризик од респираторна депресија. Прилагодување на дозата на фентанил може да биде неопходно.

НМГ СоА редуктаза инхибитори: Ризикот од миопатија и рабдомиолиза се зголемува кога флуконазол истовремено се применува со НМГ-СоА редуктаза инхибитори кои се метаболизираат преку CYP3A4, како што се аторвастатин и симвастатин, или преку CYP2C9, како што е флувастатин. Доколку е потребна истовремена терапија, пациентот треба да се следи поради симптоми на миопатија и рабдомиолиза и да се контролираат нивоата на креатинин киназа. Во случај на значително зголемување на креатинин киназа или дијагноза или сомневање за миопатија/рабдомиолиза, терапијата со НМГ-СоА редуктаза инхибиторите треба да се прекине.

Имуносупресиви (т.е. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: Флуконазол значително ја зголемува концентрацијата и AUC на циклоспорин. За време на истовремена терапија со флуконазол 200 mg на ден и циклоспорин (2,7 mg/kg/ден), AUC на циклоспорин било зголемено за 1,8 пати. Оваа комбинација може да се користи, но дозата на циклоспорин треба да се намали во зависност од концентрацијата на циклоспорин.

Еверолимус: Иако нема ин виво или ин витро испитувања, флуконазол може да ги зголеми серумските концентрации на еверолимус преку инхибиција на CYP3A4.

Сиролимус: Флуконазол ги зголемува плазматските концентрации на сиролимус веројатно преку инхибиција на метаболизмот на сиролимус преку CYP3A4 и Р-гликопротеинот. Оваа комбинација може да се користи со прилагодување на дозата на сиролимус во зависност од ефектот/мерењата на концентрацијата.

Такролимус: Флуконазол може да ги зголеми серумските концентрации на орално администриран такролимус до 5 пати, како резултат на инхибиција на метаболизмот на такролимус преку CYP3A4 во цревата. Не се забележани значајни фармакокинетски промени кога такролимус се дава интравенски. Зголемените нивоа на такролимус се поврзани со нефротоксичност. Дозата на орално администрираниот такролимус треба да се намали во зависност од концентрацијата на такролимус.

Лосартан: Флуконазол го инхибира метаболизмот на лосартан во неговиот активен метаболит (Е-31 74), кој е одговорен за поголемиот дел од ангиотензин II-рецепторниот антагонизам за време на третманот со лосартан. Пациентите треба постојано да го следат нивниот крвен притисок.

Метадон: Флуконазол може да ја зголеми серумската концентрација на метадон. Прилагодување на дозата на метадон може да биде неопходно.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови: Стах и АУС на флурбипрофен било зголемено за 23% и 81%, соодветно, при истовремена примена со флуконазол во споредба со примена на флурбипрофен како монотерапија. Слично на ова, Стах и



AUC на фармаколошки активниот изомер [S-(+)-ибупрофен] биле зголемени за 15% и 82%, соодветно, при истовремена примена на флуконазол со рацемски ибупрофен (400 mg) во споредба со примена на рацемски ибупрофен како монотерапија.

Иако не се посебно проучувани, флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на други НСАИЛ кои се метаболизираат преку CYP2C9 (на пример, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Се препорачува често мониторирање поради несакани дејства и токсичност поврзани со НСАИЛ. Прилагодување на дозите на НСАИЛ може да биде потребно.

Фенитоин: Флуконазол го инхибира метаболизмот на фенитоин во црниот дроб. Истовремена повторувана примена на 200 mg флуконазол и 250 mg интравенски фенитоин, довело до зголемување на AUC₂₄ на фенитоин за 75% и C_{min} за 128%. При истовремена примена, серумските концентрации на фенитоин треба да се контролираат, со цел да се избегне токсичност со фенитоин.

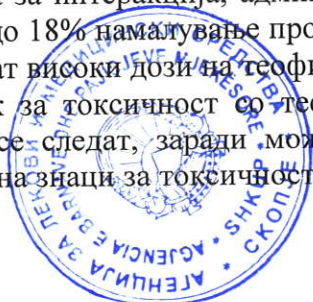
Преднизон: Постои извештај за појава на акутна инсуфициенција на кортексот на надбубрежната жлезда, кај пациент со трансплантација на хепарот третиран со преднизон, кога била прекината три месечната терапија со флуконазол. Прекинувањето на третманот со флуконазол, веројатно предизвикало зголемена CYP3A4 активност, што довело до зголемен метаболизам на преднизон. Пациентите на долготраен третман со флуконазол и преднизон треба внимателно да се следат заради инсуфициенција на кортексот на надбубрежната жлезда, кога третманот со флуконазол се прекинува.

Рифабутин: Флуконазол ги зголемува серумските концентрации на рифабутин, што доведува до зголемување на AUC на рифабутин до 80%. Имало извештаи за увеитис кај пациенти кај кои флуконазол и рифабутин биле истовремено администрирани. При истовремена терапија, треба да се земат во предвид симптомите на токсичност со рифабутин.

Саквинавир: Флуконазол ги зголемува AUC и C_{max} на саквинавир за околу 50% и 55% соодветно, како резултат на инхибиција на метаболизмот на саквинавир во црниот дроб преку CYP3A4 и инхибиција на P-гликопротеин. Интеракција со саквинавир/ритонавир не е испитувана и може да биде поизразена. Може да биде неопходно прилагодување на дозата на саквинавир.

Сулфонилуреа: Забележано е дека, кај здрави доброволци флуконазол го продолжува серумскиот полуживотот на истовремено администрирани лекови од групата на сулфонилуреа (на пример, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). При истовремена терапија, се препорачува често следење на нивото на глюкоза во крвта и соодветно намалување на дозата на сулфонилуреа.

Теофилин: Во плацебо контролирана студија за интеракција, администрацијата на 200 mg флуконазол во тек на 14 дена довела до 18% намалување просечниот плазма клиренс на теофилин. Пациентите кои примаат високи дози на теофилин или кои на друг начин се изложени на зголемен ризик за токсичност со теофилин, додека примаат флуконазол треба внимателно да се следат, заради можните знаци на токсичност со теофилин. Во случај на појава на знаци за токсичност, терапија треба да се промени.



Винка алкалоиди: Иако не е испитано, флуконазол може да ги зголеми плазма нивоата на винка алкалоидите (на пример, винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, што е веројатно резултат на инхибиторниот ефект врз CYP3A4.

Витамин А: Врз основа на case report, кај еден пациент кој истовремено примал третиноин (ацидна форма на витамин А) и флуконазол, се појавиле несакани дејства од страна на ЦНС, во форма на псевдотумор церебри, кој исчезнал по прекин на третманот со флуконазол. Оваа комбинација може да се користи, но треба да се земе во предвид инциденцата на несакани дејства од страна на ЦНС.

Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор): Истовремената примена на орален вориконазол (400 mg на 12h за 1 ден, потоа 200 mg на 12h за 2,5 дена) и орален флуконазол (400 mg на првиот ден, а потоа 200 mg на 24h во тек на 4 дена), кај 8 здрави машки испитаници довела до зголемување на C_{max} и AUC на вориконазол во просек за 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), соодветно. Не е утврдено дали овој ефект ќе се елиминира со редуцирање на дозата и/или фреквенцијата на вориконазол и флуконазол. Се препорачува следење заради појава на несакани дејства на вориконазол, особено ако вориконазол се користи последователно по флуконазол.

Зидовудин: Флуконазол го зголемува C_{max} и AUC на зидовудин за 84% и 74%, соодветно, поради намалување на клиренсот на орално применет зидовудин за приближно 45%. Исто така, полуживотот на зидовудин бил продолжен за околу 128%, по истовремена терапија со флуконазол. Пациентите кои ја примаат оваа комбинација треба да се следат поради можната појава на несакани дејства поврзани со зидовудин. Треба да се земе во предвид потребата од намалување на дозата на зидовудин.

Азитромицин: Во отворена, рандомизирана, трострука вкрстена студија кај 18 здрави испитаници, било испитувано влијанието на еднократна орална доза на азитромицин 1200 mg врз фармакокинетиката на еднократна орална доза на флуконазол 800 mg, како и ефектите на флуконазол врз фармакокинетиката на азитромицин. Не биле забележани значајни фармакокинетски интеракции помеѓу флуконазол и азитромицин.

Орални контрацептиви: Изведени се две фармакокинетски студии со комбиниран орален контрацептив и повеќекратни дози на флуконазол. Во студијата со флуконазол применет во доза од 50 mg не биле забележани значајни ефекти врз нивото на било кој хормон, додека при дози од 200 mg на ден, AUC на етинил естрадиол и AUC на левоноргестрел се зголемиле за 40% и 24%, соодветно. Поради тоа, примената на повеќекратни дози на флуконазол во овие дози, веројатно нема да има ефект врз ефикасноста на комбиниран орален контрацептив.

Ивакафтор: Истовремената примена на флуконазол со ивакафтор, потенцијатор на цистично фиброзниот регулатор на трансмембранската спроводливост (CFTR), ја зголемува изложеноста на ивакафтор за 3 пати и хидроксиметил-ивакафтор (M1) за 1.9 пати. Се препорачува намалување на дозата на ивакафтор на 150 mg еднаш дневно, кај пациентите кои истовремено земаат умерени CYP3A инхибитори, како што се флуконазол и еритромицин.



4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Постојат извештаи за мултипли конгенитални абнормалности (вклучувајќи брахицефалија, дисплазија на ушите, голема предна фонтанела, свиткување на фемурот и радио-хумерална синостоја), кај бебиња чии мајки биле третирани во тек на најмалку три или повеќе месеци, со високи дози (400-800 mg на ден) на флуконазол за кокцидиомикоза. Не е јасна поврзаноста на флуконазол со овие абнормалности.

Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Податоците од неколку стотици бремени жени третирани со стандардни дози (<200 mg/ден) на флуконазол, применет еднократно или во повторувани дози, во првиот триместар, не покажуваат несакани ефекти врз фетусот.

Флуконазол во стандардни дози и краткотрајни третмани не треба да се користи во текот на бременоста, освен ако не е неопходно.

Флуконазол во високи дози и/или продолжени режими не треба да се користи за време на бременоста, освен за потенцијално опасни по живот инфекции.

Доење

Флуконазол се излачува во мајчиното млеко во концентрации пониски од оние во плазмата. Доењето може да продолжи по еднократна употреба на стандардна доза на флуконазол од 200 mg или помала. Не се препорачува доење за време на терапија со повеќекратни или високи дози на флуконазол.

Фертилност

Флуконазол не влијае врз фертилноста кај машки и женски стаорци (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се правени студии за испитување на ефектите флуконазол врз способноста за возење или ракување со машини.

Пациентите треба да се предупредат за можноста од вртоглавица или конвулзии (видете дел 4.8) за време на терапијата со флуконазол и треба да се советуваат да не возат или ракуваат со машини во случај на појава на било кој од овие симптоми.

4.8. Несакани дејства

Најчесто ($> 1/10$) пријавувани несакани реакции се главоболка, болки во stomакот, дијареја, мачнина, повраќање, зголемени вредности на аланин аминотрансфераза, зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на алкална фосфатаза во крвта и исип.

Следниве несакани реакции се забележани и пријавени во текот на лекувањето со флуконазол со следниве фреквенции: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), со непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).



Органски системи	Чести	Помалку чести	Ретки
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Анемија	Агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија, неутропенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Анафилакса
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит	Хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, хипокалемија
Психијатриски нарушувања		Сомноленција, инсомнија	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Напади, парестезија, вртоглавица, пореметување на вкусот	Тремор
Нарушувања на уво и лабиринт		Вертиго	
Срцеви нарушувања			Torsade de pointes (видете дел 4.4), продолжување на QT интервалот (видете дел 4.4)
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка, повраќање, дијареја, гадење	Опстипација, диспепсија, флатуленција, сува уста	
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени вредности на аланин аминотрансфераза (видете дел 4.4), зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза (видете дел 4.4), зголемени вредности на алкална	Холестаза (видете дел 4.4), жолтица (видете дел 4.4), зголемени вредности на билирубин (видете дел 4.4)	Хепатална слабост (видете дел 4.4), хепатоцелуларна некроза (видете дел 4.4), хепатитис (видете дел 4.4), хепатоцелуларно оштетување (видете дел 4.4)

	фосфатаза во крвта (видете дел 4.4)		
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Исип (видете дел 4.4)	Ерупција (исип) од примена на лекот (видете дел 4.4), уртикарија (видете дел 4.4), пруритус, зголемено потење	Токсична епидермална некролиза (видете дел 4.4), Steven-Johnson-ов синдром (видете дел 4.4), акутна генерализирана егзантематозна-пустулоза (видете дел 4.4), ексфолијативен дерматитис, ангиоедем, оток на лице, алопеција
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво		Миалгија	
Општи нарушувања		Замор, слабост, астенија, треска	

Педијатриска популација

Видот и инциденцата на несаканите дејства и лабораториските наоди забележани во тек на педијатриските клинички испитувања, со исклучок на гениталната кандидијаза, се споредливи со несаканите дејства забележани кај возрасната популација.

4.9. Предозирање

Опишани се случаи за предозирање со флуконазол и истовремено е забележано појава на халуцинации и параноидно однесување.

Во случај на предозирање, треба да се превземе симптоматски третман (супортивни мерки и гастрична лаважа ако е потребно).

Флуконазол во голема мера се излачува преку урината; со форсирана диуреза, најверојатно, ќе се зголеми елиминацијата. Три часовна хемодијализа ги намалува плазматските нивоа за околу 50%.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антимикотици за системска употреба, деривати на триазол.

АТЦ код: J02AC01



Механизам на дејство

Флуконазол е антифунгален лек од групата на триазоли. Основниот механизам на дејство е инхибиција на цитохром P-450 посредуваната 14 алфа-ланостерол деметилација, есенцијален чекор во биосинтезата на ергостерол кај габите. Акумулацијата на 14 алфа-метил стероли корелира со последователно губење на ергостерол во клеточната мембрана на габите и може да биде одговорна за антифунгалната активност на флуконазол. Забележано е дека флуконазол повеќе е селективен за габичните цитохром P-450 ензими отколку за различни цитохром P-450 ензимски системи кај цицачите.

Флуконазол 50 mg, даден дневно во тек на 28 дена, нема влијание врз плазматските концентрации на тестостерон кај мажите или концентрацијата на стероиди кај жените во репродуктивен период. Флуконазол 200 mg до 400 mg дневно нема клинички значаен ефект врз ендогените нивоа на стероиди или врз АСТН стимулираниот одговор кај здрави машки доброволци. Студии на интеракција со антипирин укажуваат на тоа дека еднократна или мултипни дози на 50 mg флуконазол не влијаат на неговиот метаболизам.

Ин витро осетливост

Ин витро, флуконазол покажува антифунгална активност против клинички најчестите видови на *Candida* (вклучувајќи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* покажува широк спектар на осетливост, додека *C. krusei* е резистентна на флуконазол.

Исто така, флуконазол покажува ин витро активност против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* како и ендемските мувли *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Фармакокинетика/Фармакодинамија однос

Во студиите кај животни, постои корелација помеѓу MIC вредностите и ефикасноста против експериментални микози предизвикани од *Candida* spp. Во клиничките студии, постои речиси 1:1 линеарен однос помеѓу AUC и дозата на флуконазол. Исто така, постои директен иако имперфектен однос меѓу AUC или дозата и успешниот клиничкиот одговор на третманот, кај орални кандидози и во помала мера кандидемија. Слично на тоа, лекувањето е помалку веројатно за инфекции предизвикани од видови со повисоки MIC вредности на флуконазол.

Механизам на резистенција

Candida spp имаат развиено голем број на механизми на резистенција кон азолните антифунгални лекови. Видовите на габии кои имаат развиено еден или повеќе од овие механизми на резистенција, познато е дека имаат високи минимални инхибиторни концентрации (MIC) кон флуконазол, што негативно влијае на ин виво ефикасноста и клиничката ефикасност.

Има извештаи за суперинфекција со *Candida* spp, освен со *C. albicans*, кои често инхерентно не се осетливи на флуконазол (на пр *Candida krusei*). Кај ваквите случаи може да биде потребна алтернативна антифунгална терапија.

Критични точки (според EUCAST)



Врз основа на анализите на фармакокинетски/фармакодинамски (PK/PD) податоци, осетливоста ин витро и клиничкиот одговор, EUCAST-AFST (Европскиот комитет за тестирање на антимикробната осетливост-Поткомитетот за тестирање на антифунгалната осетливост) ги утврди критичните точки за флуконазол за *Candida* spp. (EUCAST Флуконазол документ (2007)-верзија 2). Истите се поделени во критични точки кои не се поврзани со видот; кои се утврдени главно врз основа на податоци од PK/PD и се независни од MIC дистрибуциите на специфичните видови, како и критични точки за оние видови кои најчесто се поврзани со инфекциите кај луѓето. Овие точки на прекин се дадени во табелата подолу:

Антифунгален лек	Критични точки поврзани со видот (S≤/R>)					Критични точки кои не се поврзани со видот ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S= Осетливи, R= Резистентни

A= Критичните точки кои не се поврзани со видот се утврдени главно врз основа на податоци од PK/PD и се независни од MIC дистрибуциите на специфичните видови. Тие може да се применуваат само за организми кои немаат специфични критични точки.

--= Тест на осетливоста не се препорачува доколку видот е слаба цел за терапијата со лекот.

IE = Нема доволно докази дека видот е добра цел за терапија со лекот.

5.2. Фармакокинетски својства

Фармакокинетските особини на флуконазол се слични по интравенска или орална администрација.

Апсорпција

По орална администрација флуконазол добро се апсорбира, и плазма нивоата (и системската биорасположивост) се преку 90% од нивоата постигнати по интравенска администрација. Истовременото внесување на храна нема влијание врз оралната апсорпција. Максималните плазма концентрации на гладно се појавуваат меѓу 0,5 и 1,5 часа по дозата. Плазматските концентрации се пропорционални на дозата. 90% од нивоата при steady-state се постигнуваат за 4-5 дена со повеќекратно дозирање, еднаш дневно. Администрацијата на ударна доза (првиот ден) која е двапати поголема од вообичаената дневна доза овозможува плазматски концентрации кои се околу 90% од нивоата при steady-state, на вториот ден.



Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција отприлика е сличен со вкупната телесна вода. Врзувањето за плазматските протеини е мало (11-12%).

Флуконазол постигнува добра пенетрација во сите телесни течности. Нивоата на флуконазол во плунката и спутумот се слични на плазма нивоа. Кај пациенти со габичен менингитис, нивоата на флуконазол во цереброспиналната течност се околу 80% од соодветните плазматски нивоа.

Високи концентрации на флуконазол во кожата, над серумските концентрации, се постигнуваат во стратум корнеум, епидермис-дермис и потта. Флуконазол се акумулира во стратум корнеум. При доза од 50 mg еднаш дневно, концентрацијата на флуконазол по 12 дена беше 73 $\mu\text{g/g}$ и 7 дена по прекилот на третманот концентрацијата била сеуште 5.8 $\mu\text{g/g}$. При доза од 150 mg еднаш неделно, концентрацијата на флуконазол во стратум корнеум, на седмиот ден била 23.4 $\mu\text{g/g}$ и 7 дена по втората доза сè уште била 7.1 $\mu\text{g/g}$.

Концентрацијата на флуконазол во ноктите по 4 месеци, при доза од 150 mg еднаш неделно била 4.05 $\mu\text{g/g}$ во здравите и 1.8 $\mu\text{g/g}$ во заболените нокти, и, флуконазол бил сеуште мерлив во примероци од ноктите, 6 месеци по завршувањето на терапијата.

Биотрансформација

Флуконазол се метаболизира во помала мерка. Од радиоактивната доза, само 11% се излачува во изменета форма во урината. Флуконазол е селективен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (видете дел 4.5). Флуконазол е исто така инхибитор на изоензимот CYP2C19.

Екскреција

Плазматскиот полуживот на елиминација на флуконазол е приближно 30 часа. Главниот пат на екскреција е ренален, при што приближно 80% од администрираната доза се појавува во урината како непроменет лек. Клиренсот на флуконазол е пропорционален со клиренсот на креатинин. Нема податок за постоење на метаболити.

Долгиот полуживот на елиминација овозможува терапија со единечна доза за вагинална кандидијаза, еднаш дневно и еднаш неделно дозирање за другите индикации.

Фармакокинетика кај ренално оштетување

Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција, (ГФР < 20 ml/min) плазматскиот полуживот се зголемува за 30-98 часа. Како резултат на тоа, потребно е намалување на дозата. Флуконазол се отстранува со хемодијализа и во помала мера со перитонеална дијализа. По три часа на хемодијализа, околу 50% од флуконазол се елиминира од крвта.

Фармакокинетика кај деца

Фармакокинетските податоци се проценувани кај 113 педијатриски пациенти од 5 студии; 2 студии со единечна доза, 2 студии со повеќекратно дозирање, како и една



студија со предвременно родени деца. Податоците од една студија не можеле да се толкуваат поради промените во патот на формулацијата во тек на студијата. Дополнителни податоци биле достапни од студија со внимателна употреба.

По администрација на 2-8 mg/kg флуконазол, кај деца на возраст од 9 месеци до 15 години, вредноста на AUC била околу 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при доза од 1 mg/kg. По повеќекратно дозирање, средниот плазматски полуживот на елиминација на флуконазол бил помеѓу 15 и 18 часа и волуменот на дистрибуција бил приближно 880 ml/kg. Повисок плазматски полуживот на елиминација на флуконазол, од околу 24 часа, бил забележан по еднократно дозирање. Ова е споредливо со полуживотот на елиминација на флуконазол по администрација на единечна доза од 3 mg/kg i.v. кај деца на возраст од 11 дена до 11 месеци. Волуменот на дистрибуција кај оваа возрастна група бил околу 950 ml/kg.

Искуството со флуконазол кај новороденчиња е ограничено само на фармакокинетски студии кај предвременно родени деца. Средната возраст за првата доза била 24 часа (од 9 до 36 часа) и средната родилна тежина била 0.9 kg (од 0.75 до 1.10 kg) за 12 предвременно родени деца, со гестациски развој во просек околу 28 недела. Седум пациенти го завршиле протокол; максимум пет интравенски инфузии на флуконазол во доза од 6 mg/kg биле администрирани на секои 72 часа. Средниот полуживот бил 74 часа (од 44 до 185 часа) првиот ден, кој се намалил, со текот на времето до среден полуживот од 53 часа (од 30 до 131 час) седмиот ден, и 47 часа (од 27 до 68 часа) тринаесетиот ден. Површината под крива ($\text{microgram}\cdot\text{h}/\text{ml}$), била 271 (од 173 до 385) првиот ден, па се зголемила со средната вредност од 490 (од 292 до 734) седмиот ден, па се намалила со средната вредност од 360 (од 167 до 566) тринаесетиот ден. Волуменот на дистрибуција (ml/kg) бил 1183 (од 1070 до 1470) првиот ден, па се зголемил, со текот на времето, со средната вредност од 1184 (од 510 до 2130) седмиот ден, и 1328 (од 1040 до 1680) тринаесетиот ден.

Фармакокинетика кај постари пациенти

Фармакокинетска студија била спроведена кај 22 субјекти, на 65-годишна возраст или постари кои примиле единечна орална доза на флуконазол од 50 mg. Десет од овие пациенти истовремено земале диуретици. Вредноста на C_{max} била 1.54 mg/ml, 1.3 часа по дозата. Средната вредност на AUC била $76.4 \pm 20.3 \text{ mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$, а средната вредност на терминалниот полуживот била 46.2 часа. Овие фармакокинетски параметри се повисоки отколку аналогни вредности забележани кај нормални млади машки доброволци. Истовремената примена на диуретици не влијаела значително врз AUC или C_{max} . Покрај тоа, креатинин клиренсот (74 ml/min), процентот на лекот обновен непроменет во урината (0-24 часа, 22%) и реналниот клиренс на флуконазол (0.124 ml/min/kg), кај постарите лица генерално биле пониски од оние кај помладите волонтери. Така, промената на диспозицијата на флуконазол кај постарите лица, се чини дека е поврзана со намалената ренална функција кај оваа група.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Ефектите во не-клиничките студии биле забележани само при изложеност која се смета за многу повисока од изложеноста кај луѓето, што укажува на мала важност за клиничка употреба.



Карциногенеза

Флуконазол не покажал канцероген потенцијал кај глувци и стаорци третирани орално, во тек на 24 месеци со дози од 2.5, 5, или 10 mg/kg/ден (приближно 27 пати поголеми од препорачаните доз кај луѓето). Кај машки стаорци третирани со дози од 5 и 10 mg/kg/ден, била забележана зголемена инциденца на хепатоцелуларен аденом.

Мутагенеза

Флуконазол со или без метаболна активација, бил негативен во тестови за мутагеност на 4 соеви на *Salmonella typhimurium*, и лимфома L5178Y системот кај глувци. Цитогенетските студии ин виво (клетки од коскена срж на глушец, по орална примена на флуконазол) и ин витро (лимфоцити на луѓе изложени на 1000 µg/ml флуконазол) не покажуваат знаци на хромозомски мутации.

Репродуктивна токсичност

Флуконазол не влијаел врз фертилноста кај машки или женски стаорци третирани орално со дневни дози од 5, 10, или 20 mg/kg или со парентерална доза од 5, 25, или 75 mg/kg.

Не биле забележани фетални ефекти при дози од 5 или 10 mg/kg; зголемување на феталните анатомски варијанти (прекумерен број на ребра, дилатација на бубрежната пирамида) и одложување во осификацијата, биле забележани при дози од 25 и 50 mg/kg и повисоки. При дози кои се движеле од 80 mg/kg до 320 mg/kg, ембриолеталитетот кај стаорци бил зголемен, а феталните аномалии вклучувале искривени ребра, расцеп на непцето и абнормална кранио-фацијална осификација. Почетокот на породувањето бил малку одложен при орални дози од 20 mg/kg, а дисточија и продолжување на породувањето биле забележани кај неколку женки при интравенски дози од 20 mg/kg и 40 mg/kg. Пореметувањето во породувањето се одразило како лесно зголемување на бројот на новородени и намалување на неонаталното преживување при овие дози. Ефектите врз процесот на породување се во согласност со особините на естрогените хормони специфични за видот, како резултат на високите дози на флуконазол. Ваква промена на хормоните не е забележана кај жени третирани со флуконазол (видете дел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Капсули 50 mg

Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат.

Празната капсула содржи: желатин, титан диоксид Е 171, боја хинолин жолта Е 104, боја патент сина Е 131, боја железо оксид црвен Е 172, боја железо оксид жолт Е 172.

Капсули 100 mg



Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат.

Празната капсула содржи: желатин, титан диоксид Е 171, боја хиолин жолта Е 104, боја индиго кармин Е 132.

Капсули 150 mg

Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат.

Празната капсула содржи: желатин, титан диоксид Е 171.

Капсули 200 mg

Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат.

Празната капсула содржи: желатин, титан диоксид Е 171.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

4 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 7 капсули од 50 mg (1 блистер x 7 капсули).

Кутија со 7 капсули од 100 mg (1 блистер x 7 капсули).

Кутија со 1 капсула од 150 mg (1 блистер x 1 капсула).

Кутија со 7 капсули од 200 mg (1 блистер x 7 капсули).

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ **РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија**

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Дифлуконазол® капсули 50 mg x 7; 15-6408/14

Дифлуконазол® капсули 100 mg x 7; 11-1986/2

Дифлуконазол® капсули 150 mg x 1; 15-6409/14

Дифлуконазол® капсули 200 mg x 7; 15-6410/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ



Датум на I-во решение:

Дифлуконазол[®] капсули 50 mg x 7; 26-01-2005
Дифлуконазол[®] капсули 100 mg x 7; 01-07-2002
Дифлуконазол[®] капсули 150 mg x 1; 26-01-2005
Дифлуконазол[®] капсули 200 mg x 7; 26-01-2005

Датум на I-ва обнова:

Дифлуконазол[®] капсули 50 mg x 7; 12-11-2009
Дифлуконазол[®] капсули 100 mg x 7; 08-05-2007
Дифлуконазол[®] капсули 150 mg x 1; 12-11-2009
Дифлуконазол[®] капсули 200 mg x 7; 26-01-2005

Датум на II-ра обнова:

Дифлуконазол[®] капсули 100 mg x 7; 29-05-2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2024



