

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Флуконазол Лек тврди капсули 150 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 тврда капсула содржи 150 mg флуконазол.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда, бела капсула.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Флуконазол Лек е индициран за следните фунгални инфекции (видете дел 5.1).

Флуконазол Лек 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* дермални кандидијални инфекции кога е индицирана системска терапија.



- *Tinea unguinum (onychomycosis)* кога терапијата со други лекови не е соодветна.

Флуконазол Лек 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 кандидијални 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)).

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

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

Терапијата со Флуконазол Лек 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 лабораториските 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 еднаш дневно.	Вообичаено најмалку 6 до 8 недели. Кај животозагрозувачки инфекции дневната доза може да се зголеми до 800 mg.
	-Терапија на одржување за да се превенира релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик од рекуренца.	200 mg еднаш дневно.	Неопределено при дневна доза од 200 mg.
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg еднаш дневно.	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		<p>Ударна доза: 800 mg првиот ден.</p> <p>Последователна доза: 400 mg еднаш дневно.</p>	<p>Во принцип, препорачано времетраење на терапијата за кандидемија е 2 недели после првите негативни резултати од хемокултура и повлекувањето на знаците и симптомите на кандидемија.</p>
Третман на мукозна кандидијаза	-Орофарингеална кандидијаза	<p>Ударна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден.</p> <p>Последователна доза: 100 mg до 200 mg еднаш дневно.</p>	<p>7 до 21 ден (додека орофарингеалната кандидијаза е во ремисија).</p> <p>Подолги периоди може да се применуваат кај пациенти со сериозно компромитирана функција на имунолошкиот систем.</p>
	-Езофагеална кандидијаза	<p>Ударна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден.</p> <p>Последователна доза: 100 mg до 200 mg еднаш дневно.</p>	<p>14 до 30 дена (додека езофагеалната кандидијаза е во ремисија).</p> <p>Подолги периоди може да се применуваат кај пациенти со сериозно</p>



			компромитирана функција на имунолошкиот систем.
	-Кандидурија	200 mg до 400 mg еднаш 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 еднаш дневно.	14 дена.
	-Хронична мукокутана кандидијаза	50 mg до 100 mg еднаш 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 еднаш дневно или 200 mg 3 пати неделно	На неопределено време за пациенти со хронична имунолошка супресија
	-Езофагеална кандидијаза	100 mg до 200 mg еднаш 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> - <i>Tinea corporis</i> - <i>Tinea cruris</i> -Кандида инфекции	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 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> (onychomycosis)	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 рацете и стапалата нормално е потребно 3 до 6 месеци и 6 до 12 месеци, соодветно. Меѓутоа, брзината



			на растењето може да варира индивидуално, и со возраста. После успешен третман на долгорочни хронични инфекции, ноктите понекогаш остануваат деформирани.
Профилактика на кандидијални инфекции кај пациенти со пролонгирана неутропенија		200 mg до 400 mg еднаш дневно.	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 Реналнооштетување).

Реналнооштетување

Флуконазол главно се екскретира преку урината како непроменета активна супстанција. 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 хемодијализа)	50%
Хемодијализа	100% после секоја хемодијализа

Пациентите кои се на хемодијализа треба да примат 100% од препорачаната доза после секоја хемодијализа, 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. Флуконазол Лек 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):

<u>Индикација</u>	<u>Дозирање</u>	<u>Препораки</u>
- Мукозна кандидијаза	Почетна доза: 6 mg/kg Последователна доза: 3 mg/kg еднаш 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 еднаш дневно	Во зависност од тежината на болеста
- Терапија на одржување за да се превенира релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик од рекуренца.	Доза: 6 mg/kg еднаш дневно.	Во зависност од тежината на болеста
- Профилакса на <i>Candida</i> кај имунокомпромитирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg еднаш дневно.	Во зависност од степенот и времетраењето на предизвиканата неутропенија (видете во Дозирање за 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	Не треба да се надминува максималната



	и деца, треба да се даде на секои 48 часа	доза од 12 mg/kg на секои 48 часа
--	---	-----------------------------------

Начин на администрација

Флуконазол може да се администрира перорално (капсули и прашок за перорална суспензија) или со интравенска инфузија (раствор за инфузија), што зависи од клиничката состојба на пациентот. Нема потреба за промена на дневната доза при премин од интравенски на перорален пат или обратно.

Капсулите треба да се голтаат цели независно од храната.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната компонента на лекот, или на некоја од помошните состојки на лекот или на слични азолски производи (видете дел 6.1 Листа на ексципиенси).

Врз основа на резултатите од проучувањето на повеќекратната дозна интеракција, истовремената употреба на терфенадин е контраиндицирана кај пациенти кои примаат флуконазол во повеќекратни дози од 400 mg на ден или повеќе. Истовремена употреба на други лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот и кои се метаболизираат преку ензимот цитохром P450 (CYP)3A4 како што е цизаприд, астемизол, пимозид, квинидин, еритромицин е контраиндицирана кај пациенти кои примаат флуконазол (видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања и 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Tinea capitis

Флуконазол бил проучуван за третман на tinea capitis кај деца, при што се покажало дека не е супериорен над гризеофулвин и целокупната стапка на успешност била помала од 20%. Затоа флуконазол не треба да се користи за третман на tinea capitis.

Криптококози



Постојат ограничени податоци за ефикасност на флуконазол во третманот на други криптококози (на пр. пулмонарни и кутани криптококози), поради што не се препорачува за нивен третман.

Длабоки ендемични микози

Постојат ограничени податоци за ефикасност на флуконазол во третманот на други форми на ендемични мукози како што се паракокцидиомикози, лимфокутани споротрихоза и хистоплазмоза, поради што не се препорачува за нивен третман.

Ренален систем

Флуконазол треба внимателно да се дава кај пациенти со ренална дисфункција (види дел 4.2 Дозирање и начин на употреба)

Адренална инсуфициенција

Познато е дека кетоконазол може да предизвика адренална инсуфициенција. Оваа појава може, иако многу ретко да се забележи и при употреба на флуконазол. Појавата на адренална инсуфициенција поврзана со истовремена употреба на преднизон е објаснета во делот 4.5.Дејство на флуконазол врз други лекови.

Хепатобилијарен систем

Флуконазол треба внимателно да се дава кај пациенти со хепатална дисфункција.

Флуконазол се поврзува со ретки случаи на сериозна хепатална токсичност вклучувајќи случаи со фатален исход, првенствено кај пациенти со сериозни здравствени состојби. Не е утврдена поврзаноста помеѓу хепатотоксичноста на флуконазол и дневната доза, времетраењето на терапијата, полот или возраста. Флуконазолната хепатотоксичност обично е реверзибилна со прекинување на терапијата.

Пациенти кои развиле абнормални вредности на хепаталните ензими за време на терапијата со флуконазол, треба да се контролираат заради појава на посериозни хепатални оштетувања. Пациентот треба да биде информиран засимптомите кои укажуваат на сериозни хепатални ефекти (значајна астенија, анорексија, перзистентна наузеа, повраќање и жолтица). Употребата на флуконазол треба веднаш да се прекине и пациентот треба да го контактира својот лекар.

Кардиоваскуларен систем



кои истовремено земаат азолни антифунгални препарати и терфенадин. Направена е една студија со администрација на 200 mg флуконазол на ден, која не покажала никакво продолжување на QT-интервалот. Друга студија со администрација на 400 mg и 800 mg флуконазол на ден покажала дека дневни дози на флуконазол од 400 mg или повеќе значително ги зголемуваат плазматските нивоа на терфенадин. Истовремена администрација на терфенадин и дози на флуконазол од 400 mg или повеќе е контраиндицирана (видете го дел 4.3 Контраиндикации).

Пациентите кои земаат истовремено дози на флуконазол помали од 400 mg, треба да се следат внимателно. Астемизол Истовремената употреба на флуконазол со астемизол може да го намали клиренсот на астемизол. Како резултат на тоа, зголемената плазматска концентрација на астемизол може да доведе до пролонгирање на QT интервалот и ретка појава на torsades de pointes. Истовремената употреба на флуконазол и астемизол е контраиндицирана (видете го дел 4.3 Контраиндикации).

Пимозид Иако не се изведени *in vitro* или *in vivo* испитувања, истовремената употреба на флуконазол со пимозид може да резултира со инхибиција на метаболизмот на пимозид. Зголемените плазматски концентрации на пимозид може да доведат до пролонгирање на QT интервалот и ретки појави на torsades de pointes. Истовремената употреба на флуконазол и пимозид е контраиндицирана (видете го дел 4.3 Контраиндикации).

Квинидин

Иако не се изведени *in vitro* или *in vivo*, истовремена администрација на флуконазол со квинидин може да резултира со инхибиција на метаболизмот на квинидинот. Употребата на квинидин е поврзана со пролонгација на QT интервалот и ретки појави на torsades de pointes. Истовремена употреба на флуконазол и квинидин е контраиндицирана (видете дел 4.3 Контраиндикации).

Еритромицин

Истовремената употреба на флуконазол и еритромицин има потенцијал да го зголеми ризикот од кардиотоксичност (пролонгиран QT интервал, torsades de pointes) и последователно ненадејни фатални срцеви дејства (смрт). Истовремена употреба на флуконазол и еритромицин е контраиндицирана (видете дел 4.3 Контраиндикации).

Истовремена употреба со следните лекови не се препорачува:

Халофантрин

Флуконазол може да ги зголеми плазма концентрациите на халофантринот поради инхибиторниот ефект врз CYP3A4. Истовремената употреба на флуконазол и



халофантрин има потенцијал да го зголеми ризикот од кардиотоксичност (продонгиран QT интервал, torsades de pointes) и последователно на тоа ненадејни фатални срцеви дејства (смрт). Комбинацијата на овие два лека треба да се избегнува (видете дел 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Истовремена употреба при која е потребна внимателност:

Амиодарон

Истовремена употреба на флуконазол со амиодарон може да го зголеми продолжувањето на QT интервалот. Внимателност е потребна доколку истовремената употреба на флуконазол и амиодарон е неопходна, особено при високи дози на флуконазол (800 mg).

Потребна е внимателност и прилагодување на дозата при истовремена употреба на следните лекови:

Дејство на други лекови врз флуконазол:

Рифампицин

Истовремена употреба на флуконазол и рифампицин резултирала со намалување на AUC за 25% и 20% пократок полуживот на елиминација на флуконазолот. Кај пациенти кои ја земаат оваа терапија треба да се земе предвид зголемување на дозата на флуконазол.

Студиите за интеракции покажале дека кога флуконазол во перорална форма се зема заедно со храна, циметидин, антациди, или после радијација на целото тело за трансплантација на коскена срцевина, не се јавуваат клинички значајни нарушувања на апсорпцијата на флуконазолот.

Хидрохлоротиазид

Во фармакокинетска студија на интеракција, истовремената употреба на повеќекратна доза на хидрохлоротиазид кај здрави волонтери кои употребуваат флуконазол, ја зголемило плазматската концентрација на флуконазол за 40%. Како резултат на овој ефект, не е неопходна промена во дозирањето кај пациенти кои истовремено примаат диуретици.

Дејство на флуконазол врз други лекови:

Флуконазол е умерен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и 3A4. Флуконазол исто така е и моќен инхибитор на изоензимот CYP2C19.

Дополнително, на веќе забележаната и документирана наведена интеракција, постои ризик од зголемени плазматските концентрации на други лекови кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при истовремена



администрација со флуконазол. Поради тоа, овие комбинации треба секогаш да се администрираат внимателно и пациентите внимателно да се следат. Како резултат на неговиот долг полуживот, ензим-инхибирачкото дејство на флуконазол може да трае 4-5 дена по завршувањето на третманот со флуконазол (видете го делот 4.3 Контраиндикации).

Алфентанил За време на истовремен третман со флуконазол (400 mg) и алфентанил интравенски (20 mcg/kg) кај здрави доброволци AUC_{10} се зголемува двапати, најверојатно преку инхибиција на CYP3A4. Може да биде неопходно прилагодување на дозата на алфентанил. Амитриптилин, нортриптилин Флуконазол го зголемува дејството на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин може да се измерат и после една недела од почетокот на комбинираната употреба. Дозата на амитриптилин/нортриптилин ако е потребно треба да се прилагоди.

Амфотерицин В

Истовремена употреба на флуконазол и амфотерицин В кај инфицирани нормални и имunosупресивни глумци ги дала следниве резултати: мал адитивен антифунгален ефект при системска инфекција со *C. albicans*; без интеракции при интракранијална инфекција со *Cryptococcus neoformans* и антагонизам на двата лека при системска инфекција со *A. fumigatus*. Клиничката сигнификантност на резултатите добиени од овие истражувања не е позната.

Антикоагуланси

Во пост-маркетиншките истражувања исто како и кај другите азолни антифунгални лекови, биле забележани крварења (помодрување, епистази, гастроинтестинални крварења, хематурија и мелена), што се поврзува со зголемување на протромбинското време кај пациенти кои примаат флуконазол заедно со варфарин. За време на истовремен третман на флуконазол и варфарин протромбинското време е продолжено за двапати, веројатно поради инхибиторниот механизам на CYP2C9 врз варфаринот. Протромбинското време кај пациенти кои земаат антикоагуланси од типот на кумарин или инданедион треба внимателно да се контролира. Може да биде потребно прилагодување на дозата на варфарин.

Бензодиазепини (со кратко дејство), на пр. мидазолам, триазолам

После истовремена перорална употреба на мидазолам и флуконазол дошло до значително зголемување на концентрацијата на мидазолам и психомоторниот ефект. Со истовремен внес на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg перорално, се зголемува AUC на мидазоламот и полуживотот на елиминација, 3,7 пати кај флуконазолот и 2,2 пати кај мидазоламот. Со перорално земање на 200 mg дневна доза на флуконазол заедно со 0,25 mg триазолам се зголемува AUC на



триаоломот и полуживотот на елиминација, 4,4 пати кај флуконазол и 2,3 пати кај триаоломот. Засилени и продолжени ефекти на триаоломот биле забележани при истовремен третман со флуконазол. Ако е потребна истовремена терапија со бензодиазепини кај пациенти кои се лекуваат со флуконазол, треба да се разгледа можноста за намалување на дозата на бензодиазепините, а пациентите треба внимателно да се следат.

Карбамазепин

Флуконазол го инхибира метаболизмот на карбамазепин, при што се забележани зголемени серумски концентрации на карбамазепин за 30%. Постои ризик од појава на карбамазепинска токсичност. Потребно е прилагодување на дозата на карбамазепин во зависност од неговата концентрација/дејство.

Калциум антагонисти

Некои калциум антагонисти (нифедипин, никардипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизираат преку CYP3A4. Флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на антагонистите на калциум. Внимателност е потребна поради појава на несакани дејства.

Целекоксиб

Истовремено лекување со флуконазол (200mg дневно) и целекоксиб (200mg), ги зголемило C_{max} и AUC на целекоксиб за 68% и 134% соодветно. За пациенти кои земаат флуконазол истовремено, се препорачува преполовување на дозата на целекоксиб.

Циклофосфамид

Комбинирана терапија со циклофосфамид и флуконазол резултира со зголемување на серумскиот билирубин и серумскиот креатинин. При употреба на оваа комбинација треба да се има во предвид ризикот од зголемен серумски билирубин и серумски креатинин.

Фентанил

Забележан е еден случај со фатален исход поради интоксикација со фентанил поради можна фентанил/флуконазол интеракција. При испитување со здрави доброволци, се покажало дека флуконазол сигнификантно ја намалува брзината на елиминација на фентанил. Зголемената концентрација на фентанил може да предизвика респираторна депресија. Пациентите треба внимателно да се набљудуваат поради потенцијалниот ризик од респираторна депресија. Можно е да бидат потребни прилагодувања на дозата на фентанилот.

HMG-CoA редуктаза инхибитори

Ризикот од миопатија и рабдомиолиза се зголемува кога флуконазол се дава истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитори метаболизирани преку CYP3A4, (како што се аторвастатин и симвастатин) или преку CYP2C9 (како што е флувастатин). Ако е потребна истовремена терапија пациентот треба да се следи заради појава на симптоми на миопатија или рабдомиолиза, како и да се



контролира креатин киназата. Третманот со HMG-CoA редуктаза инхибиторите треба да се прекине ако дојде до значително зголемување на креатин киназата или ако постои сомневање за миопатија/рабдомиолиза.

Олапариб

Умерени инхибитори на CYP3A4 како што е флуконазол ја зголемува плазматската концентрација на олапариб, поради што истовремена употреба не се препорачува. Доколку комбинацијата не може да се избегне, намалете ја дозата на олапариб на 200 mg два пати на ден.

Имуносупресиви (на пр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус)

Циклоспорин

Флуконазол значително ја зголемува концентрацијата и AUC на циклоспорин. За време на истовремен третман со флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/ден) AUC на циклоспоринот е зголемена за 1,8 пати. При истовремена употреба со флуконазол, дозата на циклоспорин треба да се намали во зависност од неговата концентрација.

Еверолимус

И покрај тоа што не постојат *in vitro* или *in vivo* студии, флуконазолот може да ги зголеми серумските концентрации на еверолимус преку инхибиција на CYP3A4.

Сиролимус

Флуконазол ја зголемува плазматската концентрација на сиролимус веројатно поради инхибирање на метаболизмот преку CYP3A4 и P-гликопротеин. Оваа комбинација може да се користи со прилагодување на дозата на сиролимус во зависност од дејството/концентрацијата.

Такролимус

Флуконазол може да ја зголеми серумската концентрација на перорално употребениот такролимус до 5 пати, поради инхибицијата на метаболизмот на такролимус преку CYP3A4 во цревата. Не се забележани значајни фармакокинетски промени кога такролимус се дава интравенозно. Зголемено ниво на такролимус е проследено со нефротоксичност. Дозата на перорално употребен такролимус треба да се намали во зависност од концентрацијата на такролимус.

Лосартан

Флуконазол го инхибира метаболизмот на лосартан во неговиот активен метаболит (E-3174) кој во најголем дел е одговорен за антагонизмот на ангиотензин II-рецепторите, кој се појавува за време на лекувањето со лосартан. Пациентите треба постојано да го контролираат својот крвен притисок.

Метадон

Флуконазол може да ја зголеми серумската концентрација на метадон. Може да е потребно прилагодување на дозата на метадон.

Не-стероидни анти-инфламаторни лекови



C_{max} и AUC на флурбипрофен било зголемено за 23% и 81% при истовремена употреба со флуконазол, споредено со употребата само на флурбипрофен. Слично, C_{max} и AUC на фармаколошки активниот изомер (S-+)-ибупрофен се зголемил за 15% и 82% соодветно кога флуконазол се давал со рацемичен ибупрофен (400mg) во споредба со рацемичен ибупрофен даден сам.

Иако нема специфични студии, флуконазол има потенцијал да ја зголемува системската изложеност на други NSAIDs кои се метаболизираат преку CYP2C9 (пр. напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Се препорачува редовна контрола поради појава на несакани дејства и токсичност поврзана со NSAIDs. Може да е потребно прилагодување на дозата на NSAIDs.

Фенитоин

Флуконазол го инхибира метаболизмот низ хепарот на фенитоин. Истовремена повторена администрација на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенски предизвикува зголемување на фенитоин AUC_{24h} за 75% и C_{min} за 128%. Со коадминистрација треба да се следат серумските концентрации на фенитоин со цел да се избегне фенитоинската токсичност.

Преднизон

Забележан е случај кога кај пациент со трансплантиран црн доб кој се лекувал со преднизон дошло до акутна адренална кортекс инсуфициенција при прекинување на тримесечната терапија со флуконазол. Прекинувањето на флуконазол веројатно предизвикало зголемување на активноста на CYP3A4 што довело до зголемен метаболизам на преднизон. Пациентите кои долготрајно се лекуваат со флуконазол и преднизон треба внимателно да се контролираат заради појава на адренална кортекс инсуфициенција при прекин на употребата на флуконазол.

Рифабутин

Флуконазол ја зголемува серумската концентрација на рифабутин што доведува до зголемување на AUC на рифабутин до 80%. Постојат случаи на увеитис кај пациенти кај кои рифабутин и флуконазол се даваат истовремено. При комбинирана терапија, треба да се земат во предвид симптомите на токсичност од рифабутин.

Саквинавир

Флуконазол го зголемува AUC на саквинавир за околу 50% и C_{max} за околу 55%, поради инхибицијата на неговиот црндробен метаболизам од CYP3A4 и инхибицијата на P-глюкопротеин. Интеракциите со саквинавир/ритонавир не се испитувани. Може да е потребно прилагодување на дозата.

Сулфонилуреи Било утврдено дека флуконазол кај здрави доброволци го пролонгира серумскиот полуживот на истовремено употребените перорални сулфонилуреи (на пр. хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). Се



препорачува редовна контрола на гликозата во крвта и соодветно намалување на дозата на сулфониуреата за време на истовремена употреба. Теофилин
При плацебо контролирана студија за интеракции, употребата на 200mg флуконазол во период од 14 дена резултирала со намалување на средниот плазматски клиренс на теофилин за 18 %. Пациентите кои примаат големи дози на теофилин или кои се изложени на зголемен ризик од токсичност со теофилин треба да се контролираат внимателно (поради знаци за токсичност од теофилин) додека примаат флуконазол. Терапијата треба да се модифицира доколку се појават знаци на токсичност.

Тофацитиниб

Изложеноста на тофацитиниб се зголемува кога тофацитиниб се дава заедно со лекови кои доведуваат до умерена инхибиција на CYP3A4 и силна инхибиција на CYP2C19 (пр. флуконазол). Поради тоа се препорачува да не се намали дозата на тофацитиниб на 5 mg еднаш на ден кога се комбинира со други лекови.

Винка алкалоиди Иако не се изведени соодветни студии, флуконазол може да го зголеми плазматското ниво на винка алкалоидите (на пр. винкрестин и винбластин) и да предизвика неуротоксичност, веројатно поради инхибиторниот ефект врз CYP3A4.

Витамин А

Кај еден пациент кој примал комбинирана терапија со транс-ретиноидна киселина (киселинска форма на витаминот А) и флуконазол, се појавиле несакани дејства врз CNS во форма на pseudotumour cerebri, кој исчезнал по прекинувањето на лекувањето со флуконазол. Оваа комбинација може да се користи, но треба да се имаат во предвид несаканите дејства поврзани со CNS. Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

Истовремена перорална употреба на вориконазол (400 mg Q12h првиот ден, потоа 200mg Q12h следните 2,5 дена) и перорален флуконазол (400mg првиот ден, потоа 200mg Q24h следните 4 дена) кај 8 здравимашки испитаници резултирала со зголемување на St_{max} и AUC на вориконазол во просек за 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), соодветно. Не е утврдено дали редуцирање на дозата и / или фреквенцијата на вориконазол и флуконазол ќе го елиминира овој ефект. Доколку вориконазол се користи последователно по флуконазол, се препорачува мониторинг за можни несакани дејства.

Зидовудин Флуконазол го зголемува S_{max} и AUC на зидовудин за 84% и 74% соодветно поради приближно 45% намалување на клиренсот на зидовудин. Полуживотот на зидовудин бил пролонгиран за околу 128% после употреба на комбинирана терапија со флуконазол. Пациентите кои ја примаат оваа комбинација треба да се контролираат поради појава на несакани реакции



поврзани со употребата на зидовудин. Треба да се размисли и за намалување на дозата на зидовудин. Азитромицин

Отворено, рандомизирано трикратно вкрстено испитување кај 18 здрави лица покажа дејство на еднократна перорална доза од 1200 mg на азитромицин врз фармакокинетиката на еднократна перорална доза на 800 mg флуконазол, како и дејство на флуконазол врз фармакокинетиката на азитромицин. Сепак, не постои сигнификантна фармакокинетска интеракција помеѓу флуконазол и азитромицин.

Перорални контрацептивни средства

Биле спроведени две фармакокинетски студии со комбиниран перорален контрацептив и повеќекратни дози на флуконазол. Дневна доза од 50 mg флуконазол не влијае на нивоата на хормоните. Меѓутоа, дневна доза од 200 mg флуконазол ја зголемила AUC на етинилестрадиол за 40% и AUC на левоноргестрел за 24%. Поради тоа, мала е веројатноста дека повторена администрација на флуконазол при овие дози влијае врз ефикасноста на комбинираниот перорален контрацептив.

Ивакафтор

Истовремена употреба со ивакафтор (лек против цистична фиброза-CFTR) ја зголемува изложеноста на ивакафтор за 3 пати и изложеноста на хидроксиметил-ивакафтор (M1) за 1,9 пати. Кај пациенти кои земаат истовремено умерени CYP3A инхибитори како флуконазол и еритромицин се препорачува намалување на дозата на ивакафтор на 150 mg еднаш на ден.

4.6 Плодност, Бременост и лактација

Бременост

Опсервациските студии посочиле на зголемен ризик од спонтани абортуси кај жени третирани со флуконазол за време на првиот триместар.

Постојат извештаи за повеќекратни конгенитални абнормалности (кои вклучуваат брахицефалија, дисплазија на ушите, гигантска предна фонтанела, феморално искривување, радио-хумерална синостоја) кај бебиња чијшто мајки се лекувале најмалку три или повеќе месеци со големи дози (400-800mg/на ден) флуконазол за третман на кокцидиоидомикоза. Поврзаноста помеѓу употребата на флуконазол и овие ефекти не е разјаснета.

Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност(видете го делот 5.3 Претклинички податоци за сигурноста).

Флуконазол не треба да се користи во стандардно препорачаните дози и краткотрајни третмани за време на бременоста, освен доколку е неопходно.



Флуконазол не треба да се користи во повисоки дози и/или долготраен третман за време на бременоста освен во потенцијално живото-загрозувачки инфекции.

Доење

Флуконазол поминува во мајчиното млеко во концентрација слична на плазматската (видете дел 5.2). Може да се продолжи со доење после употреба на единечна доза од 150 mg флуконазол. Не е препорачливо да се дои после повторена администрација или после висока доза на флуконазол. При ваков случај заедно со клиничката потреба на мајката треба да се размисли и за бенефитот за развојот и здравјето на бебето како и потенцијалните несакани дејства кај бебето од Флуконазол или од постоечката состојба кај мајката.

Плодност

Флуконазол не влијаел на плодноста на машките и женските стаорци (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Несе изведени студии за ефектите на флуконазол врз способноста за возење или ракување со машини. Пациентите треба да се предупредат за потенцијалот за вртоглавица или конвулзии (видете дел 4.8 Несакани дејства), за време на земањето на флуконазол треба да се советуваат да не возат или управуваат со машини, ако било кои од овие симптоми се појават.

4.8 Несакани дејства

Најчесто ($>1/10$) од пријавените несакани дејства се главоболка, болки во stomакот, пролив, гадење, повраќање, зголемени вредности на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза во крвта и исип.

За време на лекувањето со флуконазол, според честотата на појавување забележани се следните несакани дејства: 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 ($<1/10000$), непозната честота (не може да се процени од расположивите податоци).



Класа на системски органи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Помалку чести	Анемија
	Ретки	Агранулоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Анафилакса
Нутритивни и метаболни нарушувања	Помалку чести	Намален апетит
	Ретки	Хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, хипокалемија
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	Несоница, поспаност
Нарушувања на нервниот систем	Чести	главоболка
	Помалку чести	Напади, парестезија, зашеметеност, промени на вкусот
	Ретки	Тремор
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт	Помалку чести	Вртоглавица
Срцеви нарушувања	Ретки	Torsade de pointes, (видете дел 4.4) QT продолжување (видете дел 4.4).
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Абдоминална болка, повраќање дијареа, гадење
	Помалку чести	Констипација, диспепсија, надуеност, сува уста
Хепато-билијарни нарушувања	Чести	Зголемени AST, ALT, алкална фосфатаза во крвта (видете дел 4.4)
	Помалку чести	Холестаза, жолтица, зголемен билирубин (видете дел 4.4).
	Ретки	Хепатални нарушувања, хепатоцелуларна некроза, хепатитис, хепатоцелуларно оштетување (видете дел 4.4).
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Чести	Кожен раш (видете дел 4.4).
	Помалку	Пруритус, уртикарија, зголемено



	чести	потење, ерупции од лекот* (видете дел 4.4).
	Ретки	Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, акутна генерализирана екзантемозна пустулоза, ексфолијативен дерматитис, ангиоедем, едем на лицето, алопеција (видете дел 4.4)
	Непозната честота	Реакција на лекотсо еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Помалку чести	Мијалгија
Општи нарушувања и состојба на местото на примена	Помалку чести	Замор, неспокој, астенија, треска

* вклучувајќи фиксна ерупција од лекови

Педијатриска популација

Инциденцата и честотата на појавата нанесаканите дејства и лабораториските нарушувања забележани за време на клиничките испитувања (со исклучок на индикацијата-генитална кандидијаза) кај оваа популација, се споредливи со оние забележани кај возрасни лица.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање



Забележани се случаи на предозирање со флуконазол, кои биле проследени со халуцинации и параноични однесувања.

Во случај на предозирање, лекувањето е симптоматско (со супортивни мерки и гастрична лаважа, ако е потребно).

Бидејќи флуконазол претежно се екскретира преку урината, форсирана диуреза би го зголемила волуменот на елиминација. Тричасовна хемодијализа го намалува плазматското ниво за околу 50%.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: антимикотици за системска употреба, триазолни деривати

АТС код: J02AC01

Механизам на дејство

Флуконазол е антифунгален лек од триазол класата на соединенија. 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 мултипли 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 габи 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 ($S \leq R >$)	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 Фармакокинетика

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

Апсорпција

Флуконазол добро се апсорбира по перорална администрација и плазма нивоата (и системската биорасположивост) се преку 90% од нивоата постигнати по интравенска администрација. Пероралната апсорпција не се нарушува со истовремено внесување на храна. Земени на гладно, максималните плазматски концентрации се постигнуваат 0,5 до 1,5 часа по земање на дозата. Плазматските концентрации се пропорционални на дозата. По повторена администрација на единечна дневна доза, 90% од нивото во динамичка рамнотежа се постигнува во тек на 4-5 дена. Ако ударна доза (удвоена вообичаена доза на првиот ден на третманот) се администрира, 90% од плазматската концентрација во динамичка рамнотежа се постигнува вториот ден од третманот.



Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е речиси еквивалентен на вкупната телесна течност. Врзувањето за плазматски протеини е ниско (11-12%). Флуконазол лесно навлегува во сите телесни течности. Нивоата на флуконазол во плунката и спутумот се споредливи со плазматските нивоа. Кај пациенти со фунгален менингитис, нивото на флуконазол во цереброспиналната течност е приближно 80% од соодветното плазматско ниво.

Високи концентрации на флуконазол во кожата, над серумските концентрации, се постигнуваат во стратум корнеум, епидермис-дермис и потта. Тој се акумулира во стратум корнеум. По единечна дневна доза од 50 mg, концентрацијата на флуконазол била 73 $\mu\text{g/g}$ по 12 дена и сеуште 5,8 $\mu\text{g/g}$ 7 дена по завршувањето на третманот. По дози од 150 mg еднаш неделно, концентрацијата на флуконазол во стратум корнеум била 23,4 $\mu\text{g/g}$ седмиот ден и сеуште 7,1 $\mu\text{g/g}$ 7 дена по втората доза.

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 мал степен. Само 11% од радиоактивно обележаната доза се екскретира во урината во изменета форма. Флуконазол е умерен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (видете дел 4.5). Флуконазол е исто така инхибитор на изоензимот CYP2C19.

Елиминација

Средниот плазматски полуживот на елиминација е приближно 30 часа. Флуконазол се екскретира претежно преку бубрезите. Приближно 80% од администрираната доза е откриена во урината како непроменет лек.

Клиренсот на флуконазол е пропорционален на клиренсот на креатинин. Нема податок за постоење на метаболити во циркулацијата. Долгиот плазматски полуживот на елиминација обезбедува основа за третман со единечна доза на вагинална кандидијаза, еднаш дневно и еднаш неделно дозирање за сите други индикации.



Фармакокинетика кај ренално оштетување

Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција, ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) 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 за време на бременост

Во фармакокинетска студија со 10 бремени жени, кои привремено или трајно го прекинале доењето, се евалуирани концентрациите на флуконазол во плазмата и мајчиното млеко во период од 48 часа после единечна доза од 150 mg на Флуконазол. Флуконазол бил детектиран во мајчиното млеко во просечна концентрација од приближно 98% од онаа во плазмата на мајката. Просечните максималните концентрации во мајчиното млеко биле $2,61 \text{ mg/l}$ 5,2 часа после дозирање. Проценетата дневна доза на флуконазол од мајчиното млеко кај доенчињата (претпоставувајќи дека просечна консумација на млеко е 150 ml/kg/ден) базирајќи се на тоа дека просечната максимална концентрација во млекото е $0,39 \text{ mg/kg/ден}$, што е приближно 40% од препорачаната неонатална доза (< 2 недели возраст) или 13% од препорачаната доза за доенчиња за мукозна кандидијаза.

Фармакокинетика кај деца

Проценката за фармакокинетиката кај деца била извршена од 113 педијатриски пациенти вклучени во 5 студии: 2 студии за еднократно дозирање, 2 студии за повеќекратно дозирање и студија кај предвремено родени бебиња. Податоците од 1 студија не можеле да се толкуваат поради промените во формулација во тек на истражувањето. Дополнителни податоци биле достапни од студија во која лекот бил администриран со поголема претпазливост.

По употреба на $2\text{--}8 \text{ mg/kg}$ флуконазол кај деца од 9 месеци до 15 години AUC од околу $38 \mu\text{g/h/ml}$ било по доза од 1 mg/kg . Просечниот полуживот на плазматската елиминација на флуконазол варира помеѓу 15 и 18 часа, а волуменот на дистрибуција изнесувал околу 880 ml/kg после повеќекратни дози. Поголем полуживот на плазматската елиминација на флуконазол од околу 24 часа имало после еднократна доза. Ова е споредливо со плазматскиот полуживот на елиминација на флуконазол по еднократна употреба (3 mg/kg и.в) кај деца од 11



дена-11 месеци. Волуменот на дистрибуција кај оваа возраст изнесувал околу 950ml/kg.

Искуството со флуконазол кај новороденчиња е ограничено на фармакокинетските студии кај предвремено родени бебиња. Средната возраст на првата доза изнесувала 24 часа (домен 9-36 часа) и средна тежина на раѓање 0,9 kg (домен 0,75-1,10kg) за 12 прерано родени бебиња од просечна гестација околу 28 часа. Седум пациенти го завршија протоколот; максимум пет 6mg/kg интравенозни инфузии флуконазол биле дадени секои 72 часа. Средниот полуживот (часа) бил 74 (домен 44-185) на првиот ден кој со време се намалил на 53 (домен 30-131) на 7 ден и 47 (домен 27-68) на 13 ден. Делот под кривата ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$) бил 271 (домен 173-385) на 1 ден и се зголемил на 490 (домен 292-734) на 7 ден, а се намалил на 360 (домен 167-566) на 13 ден. Волуменот на дистрибуција (ml/kg) изнесувал 1183 (домен 1070-1470) на 1 ден и се зголемил со тек на време на 1184 (домен 510-2130) на 7 ден и 1328 (домен 1040-1680) на 13 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

1,3 часа по дозата. Средната вредност на AUC била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 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 сигурноста

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 перорално, во тек на 24 месеци со дози од 2,5, 5, или 10 mg/kg/ден (приближно 2-7 пати поголеми од препорачаните дози 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 перорална 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 перорално 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 перорални 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

Титаниум диоксид

Желатин

Лактоза монохидрат



Пченкарен скроб
Натриум лаурилсулфат
Магнезиум стеарат (Ph.Eur)
Колоидна анхидридна силика

6.2 Инкомпатибилност

Не постои

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30 °C.

Лекот се чува во оригиналното пакување.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 Пакување

Кутија со 1 тврда капсула од 150 mg (Al/PVC/PVDC блистер)

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/РАКУВАЊЕ: нема

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ: ЛЕК Скопје

ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ:11-1005/12

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ: Септември 2006

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ: Април 2019 година.

