

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

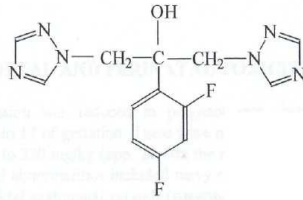
1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

FUNGOLON®

Капсула, тврда од 50, 100 mg

Интернационално незаштитено име (INN)

Fluconazole



Терапевтска група (АТС класификација): J02AC01

2. СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Активна суспстанца: *Fluconazole*

Помошни суспстанции: Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, колоиден безводен силициум, магнезиум стеарат, натриум лаурилсулфат, боја Е 132, Е 171, Е 172, желатин.

Пакување

Fungolon 50 mg - 8 капсули, тврди од 50 mg

Fungolon 100 mg - 16 капсули, тврди од 100 mg

3. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

3.1. Терапевтски индикации

1. Генитална кандидијаза вклучувајќи ја вагиналната кандидијаза, акутна или рекурентна. Кандидијазен баланит. Третман на двата партнери кај кои се јавени симптоми на генитална кандидијаза (габични инфекции предизвикани од *Candida*).
2. Мукозна кандидијаза вклучувајќи орофарингеална, езофагеална кандидијаза, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурија, мукокутана и хронична орална атрофична кандидијаза.
3. Системска кандидијаза како кандидијемија, дисеминирана кандидијаза и други форми на инвазивни кандидијазни инфекции на перитонеумот, ендокардиумот, пулмоналниот и уринарниот тракт.
4. *Cryptococcosis* вклучувајќи и *Cryptococcal meningitis* и инфекции на други места (пр. пулмонална, кутана). Флуконазолот се користи и како додатна терапија за да се

превенираат релапси на криптококни заболувања кај пациенти со AIDS.

5. *Tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* и дермални кандидијазни инфекции. Флуконазолот не е индициран кај инфекции на ноктите.

Профилактика: Флуконазол е индициран за да се намали инциденцијата од појава на кандидијаза кај пациенти кај кои е направена трансплантација на коскената срцевина и кои земаат цитотоксична хемотерпија и или радиотерапија. Кај пациенти со ХИВ инфекција или за антифунгална профилактика кај имунокомпромитирани пациенти (пр. карцином).

3.2 Дозирање и начин на апликација

Дозирањето на флуконазол треба да се базира врз типот и тежината на инфекцијата, идентитетот на осетливиот организам и бубрежната функција на пациентот и клиничкиот одговор кон терапијата.

Терапијата со флуконазол треба да трае се додека клиничките параметри и/или лабораториските тестови укажуваат дека габичната инфекција се сузбива - неадекватен период на третман може да доведе до повторување на активната инфекција.

Возрасни

Орофарингеална кандидијаза

За третман на овие кандидијази вообичаената доза за возрасни е 200 mg флуконазол дадена како поединечна доза во првиот ден од терапијата, следено со 100 или 200 mg дози дадени еднаш на ден. Во зависност од одговорот на пациентот, можно е давање на доза и од 400 mg еднаш на ден. Иако клиничкиот ефект од терапијата во намалувањето на овие кандидијази се забележува во тек на неколку дена, сепак, се препорачува терапијата да се продолжи најмалку 2 недели.

Езофагеална кандидијаза

Препорачано дозирање на флуконазолот кај езофагеална кандидијаза е 200 mg во првиот ден, после што се дава по 100 mg еднаш на ден. Дозволени се дози до 400 mg/ден и дозирањето зависи од одговорот на пациентот на терапијата. Кај овие пациенти потребен е третман од минимум три недели .

Системски кандидијазни инфекции

При системски кандидијазни инфекции, вклучувајќи кандидемија, дисеминирана кандидијаза и пнеумонија, оптимално терапевтско дозирање и времетраење на терапијата не е дефинирана. Се препорачува почетна дневна доза од 400 mg на ден.

Вулвовагинална кандидијаза

Во третман на оваа кандидијаза, се препорачува примање на само една (1) орална доза од 150 mg флуконазол, а за превенција на релапс кај жени со историја на рекурентни инфекции се дава поединечна доза од 150 mg на месечни интервали (се дава 1-4 дена по менструација). Алтернативно, 100 mg дози се даваат еднаш неделно во тек на 6 месеци.

Други кандидијални инфекции

За третман на системска кандидијаза, вообичаената доза за возрасни е 400 mg дадена како поединечна доза на првиот ден од терапијата, следено со 200 mg доза дадена еднаш на ден. Во лимитиран број на пациенти со кандидијална инфекција на уринарниот тракт и перитонитис, се користеле дози од 50-200 mg на ден. Оптималното дозирање и времетраење на терапијата кај пациенти со кандидемија, дисеминирана кандидијаза и пнеумонија не е утврдено. Некои клиничари препорачуваат да пациентите со инвазивна кандидијаза треба да примат флуконазол во доза од 400-800 mg дневно. Терапијата треба да продолжи минимум 4 недели и најмалку уште 2 недели по повлекувањето на симптомите.

Криптококни инфекции

За третман на криптококен менингитис, вообичаената доза за возрасни е 400 mg дадена како поединечна доза првиот ден од терапијата, следено со 200 до 400 mg дози дадени еднаш на ден. Повисоки дози на флуконазол (800-1000 mg дневно) се користени кај пациенти со имунодефициенција (ХИВ). Почетната терапија на криптококен менингитис со флуконазол треба да продолжи 10-12 недели откако цереброспиналниот ликвор е стерил.

Кокцидиоидомикоза

За третман на кокцидиоиден менингитис кај возрасни, се препорачуваат дози на флуконазол од 200-800 mg еднаш на ден. За третман на кокцидиоиден менингитис кај пациенти со ХИВ

инфекција, се препорачуваат дози на флуконазол од 400-800 mg дневно.

Блатомикоза или Хистоплазмоза

Во третман на овие заболувања се препорачува доза на флуконазол од 400-800 mg дневно.

Профилактика на габични инфекции

За превенција на кандидијаза кај пациенти со трансплантирана коскена срцевина, препорачаната доза флуконазол е 400 mg еднаш на ден. Кај пациенти кај кои е антиципирана тешка гранулоцитопенија (број на неутрофили помалку од $500/\text{mm}^3$), терапијата со флуконазол треба да почне неколку дена пред очекуваното појавување на неутропенијата и треба да продолжи уште 7 дена откако бројот на неутрофили ќе надмине $1000/\text{mm}^3$. Ако орално флуконазол се користи во долготрајна терапија (на пр. секундарна профилактика или хронична терапија на одржување) како профилактика за рекурентна или релапс на мукокутана кандидијаза (орофарингеална, вагинална, езофагеална) кај пациенти со ХИВ пациенти или адолесценти кои имаат чести епизоди на овие инфекции, се препорачува доза од 100-200 mg еднаш на ден.

Педијатриско дозирање

Употребата на флуконазол кај деца под 6 месеци не е утврдена; сепак, лекот е користен со ефикасност и добра подносливост кај неонатуси и деца под 6 месеци старост (вклучувајќи неонатуси од 1 ден старост).

Вообичаено дозирање на флуконазол кај педијатриски пациенти е од 3-12 mg/kg/ден; дози кои надминуваат 600 mg дневно не се препорачуваат.

Дозите од 3, 6 или 12 mg/kg/ден кај педијатриски пациенти се еквивалентни на дози од 100, 200 или 400 mg дневно кај возрасни.

Во третман на менингитис или септикемија предизвикана од осетливи соеви на *Candida*, неонатусите и инфанти до 3 месеци возраст треба да примаат флуконазол во доза од 5-6 mg/kg еднаш на ден даден орално или преку интравенска инфузија во тек на 1 час. Врз основ на податоците за фармакокинетиката на флуконазол кај прематуриси, се препорачува да неонатусите до 2 недели старост ја примаат истата доза како и повозрасните деца, но дозата да се администрира еднаш на секои 72 часа.

Во третман на орофарингеална или езофагеална кандидијаза, се препорачува да педијатриските пациенти примаат 6 mg/kg

флуконазол првиот ден од терапијата следено со 3 mg/kg еднаш на ден. Дозата за езофагеална кандидијаза може да се покачи до 12 mg/kg дневно ако е потребно. Третманот на орофарингеалната кандидијаза треба да продолжи минимум 2 недели, а третманот на езофагеалната кандидијаза треба да продолжи минимум 3 недели и најмалку 2 недели по повлекувањето на симптомите.

При системска кандидијаза се користат педијатриски дози од 6-12 mg/kg дневно. Криптококниот менингитис се третира со почетна доза од 12 mg/kg првиот ден следено со доза од 6 mg/kg еднаш на ден. Дозата може да се покачи до 12 mg/kg дневно ако е потребно. Терапијата со флуконазол треба да се продолжи во тек на 10-12 недели откако цереброспиналниот ликвор стане стерил.

За примарна профилакса кај инфанти и деца со ХИВ инфекција со криптококоза, се препорачува доза од 3-6 mg/kg еднаш на ден. Доза од 6 mg/kg еднаш на ден се препорачува за профилакса против рекурентна или релапс на кокцидиоидомикоза кај овие пациенти.

Дозирање при бубрежно општејување

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, дозата на флуконазол треба да биде модифицирана (подесена) во зависност од степенот на општетувањето и треба да се базира врз измерениот или проценетиот клиренс на креатинин. Клиренсот на креатинин (проценетиот) може да се утврди со следната формула:

$$Cl_{\text{мажи}} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{тежина}}{72 \times \text{серумски креатинин}}$$

$$Cl_{\text{жени}} = 0,85 \times Cl_{\text{мажи}}$$

Возраста се изразува во години; тежината во kg и серумскиот креатинин во mg/dl.

Се препорачува да возрасните со нарушување во бубрежната функција примаат почетна воведна доза од 50-400 mg флуконазол (во зависност од типот на инфекцијата), потоа, пациентите кај кои клиренсот на креатинин надминува 50 ml/мин треба да примат 100% од вообичаената дневна доза, а оние со клиренс на креатинин од 50 ml/мин или помал треба да примат 50% од вообичаената дневна доза. Пациентите кои

подлежат на редовна дијализа треба да примаат 100% од вообичаената дневна доза по секоја дијализа.

Креатинин клиренс	Процент на препорачана доза
> 50	100%
11-50	50%

Модификација на поединечната орална доза флуконазол за третман на вулвовагинална кандидијаза не е потребна кај пациенти со нарушена бубрежна функција.

Фармакокинетиката на флуконазол не е иследувана кај деца со нарушена бубрежна функција; препораките за намалување на дозата кај овие деца треба да ги следат препорачаните за возрасни.

4. Контраиндикации

Флуконазол е контраиндициран кај пациенти кои се пречувствителни кон лекот или составните делови од препаратот.

5. Специјални предупредувања и специјални препораки за употреба

- Иако не постојат податоци за вкрстена пречувствителност помеѓу флуконазол и други триазолски или имидазолски антифунгални лекови, лекот треба да се користи со голема претпазливост кај субјекти кои се пречувствителни кон други азоли.
- Иако сериозни несакани дејства во однос на хепарот се пријавени многу ретко при употребата на флуконазол, треба да се има предвид можноста од нивна појава. Терапијата со флуконазол треба да се прекине ако се појават знаци или симптоми на хепатално заболување. Ако се појават абнормални функционални хепатални тестови при терапија со флуконазол пациентот треба да се мониторира за евентуален развој на посериозно хепатално оштетување.
- Употребата на флуконазол може да резултира со прекумерен раст на нечувствителни соеви на *Candida* различни од *Candida albicans*, вклучувајќи *Candida krusei*. Кај некои пациенти е пријавена суперинфекција предизвикана од неосетливи соеви на *Candida* - во овој случај е потребна алтернативна антифунгална терапија.
- Поради потенцијалната можност од појава на фатално ексфолијативно кожно пореметување, при терапија со флуконазол треба да се има предвид и оваа можност.

Имунокомпромитираните пациенти (на пр. пациенти со СИДА) кои развиваат кожен раш за време на терапија со флуконазол треба да се мониторираат многу внимателно и ако лезиите прогресираат лекот да се прекине.

Педијатриски мерки на предпазливост

Употребата на флуконазол кај деца под 6 месеци не е утврдена; сепак, лекот е употребуван со добра ефикасност и подносливост кај неонатуси и деца под 6 месеци старост (вклучувајќи неонатуси од 1 ден старост).

Несаканите дејства кои биле пријавени кај деца на терапија со флуконазол биле слични со тие пријавени кај возрасни пациенти. Во фаза II/III испитувања на педијатриски пациенти (од 1 ден до 17 години возраст) кои примале флуконазол во дози до 15 mg/kg/ден, несаканите дејства се јавиле кај 13% и биле доволно тешки да предизвикаат прекин на терапијата кај 2,3% од пациентите. Кај 2-5% се јавиле повраќање, абдоминална болка, наузеја и дијареја. Несаканите дејства кои се јавиле при терапија со флуконазол кај неонатуси и инфанти (3-6 mg/kg/ден) вклучувале транзиторно покачување во серумските трансаминази, повраќање и еозинофилија; тежок тромбофлебитис е пријавен кај најмалку 1 неонатус.

6. Интеракција со други медикаменти

Орални хипогликемици: При употребата на флуконазол со орални хипогликемици можно е потенцирање на хипогликемијата (редукција на метаболизмот на хипогликемиците); поради тоа, потребно е редовно мониторирање на гликемијата и евентуално редукција на дозата на хипогликемикот.

Антикоагуланси (кумарински деривати): Протромбинското време може да се покачи при истовремена употреба со флуконазол; потребно е редовно мониторирање на протромбинското време.

Фенитоин: Флуконазол ги покачува плазматските концентрации на фенитоин. Се препорачува мониторирање на концентрациите на фениоин при истовремена употреба со флуконазол.

Циклоспорин: Флуконазол може сигнификатно да ги покачи серумските нивоа на циклоспорин кај пациенти со трансплантирани бубрези со или без нарушување во бубрежната

функција. Потребно е претпазливо мониторирање на концентрациите на циклоспорин и серумскиот креатинин кај овие пациенти.

Рифампицин: Рифампицин го забрзува метаболизмот на конкомитантно администрираниот флуконазол. Поради тоа, може да е потребна корекција во дозата на флуконазол.

Теофилин: Флуконазол ги покачува серумските концентрации на теофилин. Потребно е внимателно мониторирање на серумските концентрации на теофилин при истовремена употреба со флуконазол.

Амфотерицин Б: Поради недокажаниот антагонизам при истовремена употреба со флуконазол (недостаток на студии), потребна е голема претпазливост, особено кај имунокомпромитирани пациенти.

ХИВ провирасни инхибитори: Истовремена употреба со флуконазол со индинавир, ритонавир, може да резултира со лесно покачени максимални концентрации на антивиралниот лек. Меѓутоа, овој ефект се смета за минорен и подесување на дозата на антивиротикот не е потребно при истовремена употреба со флуконазол.

Нуклеозид реверзни транскриптази инхибитори: Истовремена употреба со зидовудин доведува до интерференција со метаболизмот и клиренсот на истиот, но клиничката важност на овој ефект не е позната, па се сугерира да пациентите кои примаат истовремена терапија со флуконазол се следат за несакани дејства од страна на зидовудинот.

Амитриптилин: Истовремена употреба со флуконазол резултира со покачени серумски концентрации на амитриптилинот; поради тоа при оваа комбинација е потребна голема претпазливост.

Карбамазепин: Истовремена употреба со флуконазол резултира со покачени серумски концентрации на карбамазепинот, најверојатно како резултат на инхибицијата на CYP изoenзимите од страна на флуконазолот; поради тоа при оваа комбинација е потребно следење на концентрациите на карбамазепин.

7. Бременост и доене

Флуконазол според FDA е класифициран во категорија C.

Не постојат адекватни и добро контролирани студии за употребата на флуконазол кај бремени жени. Сепак, флуконазол е употребуван во тек на бременоста. Иако резултатите од неколку студии не укажуваат на зголемен ризик за конгенитални малформации кај инфанти чии мајки примале флуконазол за време на бременоста, сепак, податоците од овие студии индицираат дека постојат најмалку по 1 случај на конгенитална дислокација на колкот, лакримална стеноза, парцијална синдактилија, дефициенција на вентрикуларниот септум, полидактилија или синдактилија, дефект на срцето или спина бифида. Постојат најмалку 3 случаи на конгенитални абнормалности (краниофацијални, скелетни, кардијални) кај инфанти чии мајки примале флуконазол (400-800 mg дневно) во третман на кокцидиоидомикоза во првите 3 месеци од бременоста. Во релевантната литература се укажува дека односот помеѓу флуконазол и овие ефекти не е сеуште потврден.

*Поради тоа, употребата на флуконазол за време на бременоста треба да биде **само ако** потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.*

Флуконазол се дистрибуира во мајчиното млеко во концентрации слични на тие во плазмата. Администрација на поединечна орална доза од 150 mg на неколку доилки резултирало со максимални плазматски концентрации на флуконазол од 2,61 µg/ml (опсег: 1,57-3,65 µg/ml).

*Поради тоа, флуконазол **не смее** да се користи кај доилки.*

7.1. Ефекти на психофизичките способности

Нема податоци дека овој препарат може да делува на психофизичките способности како што се управување со моторно возило или работа со машини кои бараат потполна концентрација.

8. Несакани ефекти:

Гастроинтестинални ефекти

Кај 1,5-8,5% од пациентите кои примаат флуконазол се јавува лесна до умерена наузеја, повраќање, абдоминална болка, дијареја. Ретко се пријавени флатуленција, сува уста, икање, жарење и анорексија.

Кожни реакции

Кај околу 5% од пациентите кои примале флуконазол се пријавени кожен раш, вклучувајќи дифузен раш придружен со еозинофилија, и пруритус. Ретко се пријавени ексфолијативни кожни пореметувања кај пациенти со ХИВ или малигноми.

Исто така, пријавен е и Steven-Johnson-ов синдром кај пациенти кои примале флуконазол.

Ретко е пријавена анафилакса кај пациенти на флуконазол. Кај жени кои примале поединечна доза флуконазол во третманот на вулвовагинална кандидијаза ретко се пријавени ангиоедем и анафилактични реакции.

Хепатални ефекти

Кај пациенти кои примаат флуконазол ретко се пријавени сериозни хепатални реакции (на пр. некроза, хепатитис, холестаза, фулминантно хепатално оштетување). Кај 5-7% од пациентите кои примале флуконазол се јавиле лесни, транзиторни покачувања (1,5-3 пати над нормалата) во серумските концентрации на SGOT, SGPT, алкалната фосфатаза, GGT и билирубинот. Кај најголемиот број пријавени случаи, концентрациите се вратиле на нивоата пред третманот или за време или по терапијата со флуконазол и не биле поврзани со хепатотоксичност. Кај 1% од пациентите кои примале флуконазол било потребно прекин на терапијата со лекот, поради преголемото покачување на трансаминазите (8 или повеќе пати над нормалата). Пациентите кои развиваат абнормални хепатални функционални тестови треба внимателно да се обзервираат за можен развој на тешко хепатално оштетување.

Ефекти врз ЦНС

Кај околу 2% од пациентите се јавува поспаност и главоболка. Ретко се пријавени сомноленција, дилирум/кома, дизестезија, психијатриски пореметувања, замор, парестезија на рацете и нозете. Несакани дејства во однос на ЦНС се пријавени кај околу 14-20% од жените кои примале поединечна доза флуконазол во третман на вулвовагинална кандидијаза; кај 13% се јавиле главоболка и кај 1% замореност.

Хематолошки ефекти

Кај некои пациенти кои примале флуконазол е пријавена појавата на еозинофилија. Исто така се пријавени анемија, леукопенија, неутропенија и тромбоцитопенија.

Ендокрини ефекти

Студиите во кои се користени вообичаените дози на флуконазол не покажуваат податок за несакани дејства поврзани со можната инхибиција на тестостерон или синтезата на стероидите. Резултатите од студиите на луѓе кои примале орално флуконазол во доза од 25-400 mg еднаш на ден во тек на 30 дена индицираат дека серумските концентрации на тестостерон не се зафатени од влијанието на лекот. Кај здрави возрасни особи кои примале флуконазол во доза од 200-400 mg еднаш на ден во тек на 14 дена, постојат само мали и непостојани ефекти врз концентрациите на тестостерон, ендогените кортикостероиди или АСТН-стимулираниот одговор на кортизол.

9. Предозирање

Непостојат податоци за предозирање со овој препарат. Регистрирани се појава на параноидни идеи кај пациенти кои зеле екстремно високи дози од овој препарат (> од 8200 mg). Доколку дојде до свесно предозирање со овој препарат се применува симптоматска терапија во смисол на гастрична лаважа и по потреба хемодијализа.

10. Фармаколошки карактеристики.

10.1. Фармакодинамски карактеристики

Терапевтска група (АТС класификација): J02AC01

10.1.1. Механизам на делување

Флуконазол и другите триазол-деривати на антифунгалните лекови (итраконазол, терконазол итн.) поседуваат механизам на дејство сличен на имидазол-дериватите (бутоконазол, клотримазол, еконазол, кетоконазол, миконазол, оксиконазол итн.). Како и имидазолите, флуконазол предоминатно ја манифестира својата антифунгална активност со нарушување во клеточните мембрани, што резултира со покачување на пермеабилноста на мембраната, истекување на есенцијалните

елементи (на пр. аминокиселини, калиум) и нарушен внес на прекурзорните молекули (на пр. пуринските и пиримидинските прекурзори на ДНК). Иако точниот механизам на дејство на флуконазол и другите триазоли не е во потполност утврден, се знае дека лекот го инхибира цитохром P450 14- α -desmethylase кај осетливите фунги, што доведува до акумулација на C-14 метилираните стероли (на пр. ланостерол) и намалени концентрации на ергостерол. За разлика од некои имидазоли (на пр. клотримазол, еконазол, миконазол, оксиконазол) кои ја супримираат концентрацијата на АТР во интактните клетки и сферобластите на *Candida albicans*, флуконазол нема забележителен ефект врз концентрациите на АТР во организмот. Не е јасно дали овој ефект е поврзан со *in vivo* антифунгалните ефекти на лекот. Генерално, флуконазол делува фунгистатски кон *Candida albicans* кога габата е или во стационарна или во рана логаритамска фаза на растот.

Флуконазол и другите триазоли (на пр. итраконазол) поседуваат висок афинитет кон фунгалните P450 ензими и само слаба активност кон P450 на цицачите и се посепцифични инхибитори на фунгалните цитохром P450 системите отколку многу имидазоли. Лекот нема ефект врз синтезата на холестеролот во хепарот на цицачите. Со користење на Lajdig-ови клетки од стаорец во *in vitro* студија, концентрациите на флуконазол од 10 $\mu\text{g/ml}$ предизвикале помалку од 30% инхибиција на базалната продукција на тестостерон при што истата концентрација на кетоконазол предизвикала 95% инхибиција. Потребни се понатамошни студии за потполна евалуација дали флуконазол ги зафаќа системите на P450 и синтезата на стероиди кај луѓето. Резултатите од други *in vitro* студии на хепар од стаорец индицираат дека флуконазол може да делува како потентен индуктор на некои хепатални P450 ензимски системи вклучени во метаболизмот на лекот, делувајќи како инхибитор на ензимите при ниски концентрации и како индуктор при високи концентрации.

Резултатите од *in vitro* студии со користење на човечки полиморфонуклеарни леукоцити добиени од здрави субјекти укажуваат дека изложеноста на овие леукоцити на концентрации на флуконазол од 1-50 $\mu\text{g/ml}$ не ја зафаќа функцијата на овие леукоцити, вклучувајќи ја хемотаксијата, фагоцитозата и оксидативниот метаболизам, и не интерферира со интраклеточното угинување на *Candida albicans* бластоконициите. Лекот исто така не ја зафаќа лимфоцитната пролиферација *in vitro*.

10.2. Антимикробен спектар

Ин витро и ин vivo испитувања

Флуконазол е активен кон многу габи, вклучувајќи дерматофити и квасни габи. Флуконазол не поседува антибактериска активност. Како и имидазолските деривати и другите триазолски деривати, резултатите од ин витро тестовите на чувствителност укажуваат дека вредностите на MIC варираат зависно од медиумот употребен во културата, температурата на инкубација, pH и величината на инокулумот.

Кога се споредуваат резултатите од ин витро тестирањата, флуконазол е помалку активен од кетоконазол кон чувствителните организми, бидејќи MIC на флуконазол за *C. albicans*, *C. neoformans* и *H. capsulatum* е 4-16 пати повисок од вредностите на MIC за кетоконазол. Но, резултатите од студиите со користење на лекови во различни животински модели на габични инфекции индицираат дека, и покрај повисоките вредности на MIC in vitro, in vivo ефикасноста на флуконазол е подеднаква или, во најголем број од случаите, поголема од таа на кетоконазол.

микроорганизам	Денови на инкубација	MIC µg/ml	Обсег на MIC µg/ml
<i>Dermatophytes</i>			
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3.3+/-1.9	23.9+/-17.3	1.56-50
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>asteroides</i>	2.6+/-1.1	24.6+/-25.6	3.13-100.0
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckean</i>	2.7	17.7	3.13-25
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>erinacei</i>	2.0	12.5	/
<i>Trichophyton rubrum</i>	4.5+/-2.3	6.2+/-8.1	0.78-50
<i>Trichophyton soudanense</i>	2.7	10.4	6.25-12.5
<i>Trichophyton tonsurans</i>	4.3	12.5	/
<i>Trichophyton verrucosum</i>	4.0	4.7	3.13-6.25
<i>Trichophyton violaceum</i>	5.3+/-3.2	21.0+/-20.4	1.56-50.0
<i>Trichophyton terrestre</i>	3.3+/-1.7	12.1+/-11.0	0.78-50.0
<i>Epidrmophyton floccosum</i>	5.3+/-2.7	3.7+/-2.8	0.2-12.5
<i>Microsporium audouinii</i>	3.6	21.3	6.25-25.0
<i>Microsporium canis</i>	3.6+/-1.8	20.1+/-13.2	3.13-50.0
<i>Microsporium gypseum</i>	3.0	43.2	3.13-100.0
<i>Microsporium cookei</i>	2.5	75.0	50.0-100.0
<i>Microsporium distortum</i>	3	6.25	/
<i>Microsporium equinum</i>	4	3.13	/
<i>Microsporium fulvum</i>	2	50.0	/
<i>Microsporium gallinae</i>	4	12.5	/
<i>Microsporium rivalieri</i>	2	3.13	/

Збирен извештај за особините на лекови

Mouldus	1.2+/-0.4 1.3+/-0.6 2.0	65.4+/-24 47.9+/-17.3 25.0	50.0-100.0 1.25-100.0 /
<i>Aspergillus fumigatus</i>			
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>			
<i>Hendersonula turuloidea</i>			
Gabi	1.0+/-0.2 1.3+/-1.0	0.34+/-0.45 2.4+/-1.7	0.1-3.13 0.2-6.25
<i>Candida albicans</i>	1.0	8.3	6.25-12.5
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2.7	7.5	1.56-25.0
<i>Malassezia furfur</i>	1.1+/-0.3	9.8+/-5.1	6.25-25.0
<i>Trichosporon spec.</i>			
<i>Galactomyces geotrichum</i>			

In vitro, флуконазол е активен кон некои соеви на *Candida*, вклучувајќи некои соеви на *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* и *C. tropicalis*. *C. krusei* е резистентен кон флуконазол. In vitro, осетливите соеви на *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* се инхибирани со концентрации на флуконазол од 0,03-8 µg/ml.

Флуконазол поседува in vitro активност кон некои соеви на *Cryptococcus neoformans*. In vitro, некои соеви се инхибирани при концентрации на флуконазол од 0,125-12,8 µg/ml. Исто така, флуконазол е активен кон некои соеви на *Histoplasma capsulatum*. Вредностите на MIC за овие соеви варираат во широк опсег - 0,125-4 µg/ml во едни студии, до 16-250 µg/ml во други студии.

Некои соеви на *Blastomyces dermatitidis* се инхибирани in vitro од концентрации на флуконазол од 2,5-10 µg/ml, но за други соеви се потребни концентрации од 20-80 µg/ml. Флуконазол е неактивен кон *Malassezia pachydermatis* in vitro и општо, е неактивен кон *Aspergillus* in vitro. *Scopulariopsis*, вклучувајќи *S. acremonium* и *S. brevicaulis* се резистентни кон флуконазол in vitro.

In vivo студиите со користење на различни животински модели (на пр. на глвци, стаорци, зајаци) и стандардни лабораториски соеви на габи, индицираат дека оралниот или интравенскиот флуконазол поседува фунгистатска активност кон многубројни габични инфекции. Флуконазол бил активен in vivo кај нормални и имуносупримираны глвци, стаорци и зајаци во однос на сузбивањето на системски и локални инфекции предизвикани од *C. albicans*, вклучувајќи ендодфталмитис, ендодкардитис,

пиелонефритис и интестинална, вагинална и дисеминирана кандидијаза. Во неколку студии, флуконазол бил најмалку подеднакво ефикасен како амфотерицин Б (сам или во комбинација со флуцитозин) и поефикасен од кетоконазол in vivo. Флуконазол бил ефикасен in vivo кај животни со системска инфекција со *C. parapsilosis*.

Микроорганизам	ED50	
	Аплициран 5 пати	Аплициран 6 пати
<i>Wangiella dermatitidis</i>	70	50
<i>Dactylaria constricta</i>	100	25
<i>Cladosporium bantianum</i>	>200	>200

Флуконазол е ефикасен in vivo кај гљувци и зајаци при инфекции предизвикани со *C. neoformans*, вклучувајќи менингитис и белодробни инфекции. Лекот општо земено, е ефикасен кон системски инфекции предизвикани од *H. capsulatum* кај нормални и имуносупримиран гљувци и е или подеднакво или помалку ефикасен од амфотерицин Б. Општо земено, флуконазол е ефикасен кај гљувци со системска инфекција, вклучувајќи и интракранијална инфекција, предизвикана од *C. immitis*, белодробни инфекции кај гљувци предизвикани од *Blastomyces dermatitidis* и инфекции предизвикани од *Paracoccidioides brasiliensis*.

Во in vivo модели на дерматомикози, флуконазол бил ефикасен кон питријазис (тиниа) версиколор предизвикана од *Malassezia furfur* и инфекции предизвикани од *Trichophyton* или *Microsporum canis*.

10.3.Резистенција

Резистенција кон флуконазол може да се предизвика in vitro и in vivo. Постојат неколку механизми преку кои настанува оваа појава - редуцирана интрацелуларна акумулација на лекот како резултат на дефектни липиди или стереоли во клеточната мембрана на габите или активен ефлукс на лекот или мутација на габичната 14- α -дезметилаза, што доведува до намален афинитет кон ензимот.

Флуконазол-резистентните фунги исто така може да бидат резистентни (cross-ресистант) кон други азолски антифунгални лекови (на пр. кетоконазол, итраконазол).

11. Фармакокинетски карактеристики:

Апсорпција

Фармакокинетиката на флуконазол е слична по интравенска или

орална администрација. Лекот бргу и комплетно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Не постојат податоци за метаболизам низ хепарот - “first-pass”. Биорасположивоста по орална администрација надминува 90% кај здрави возрасни. Максималните плазматски концентрации на лекот се постигнуваат по 1-2 часа по орална администрација. Опсегот и количината на гастроинтестиналната апсорпција на флуконазол не зависи од храната.

За разлика од некои имидазол-деривати (на пр. кетоконазол), гастроинтестиналната апсорпција не зависи од pH на желудникот. Кај 1 пациент со ахлорхидрија кој примил 100 mg орална доза флуконазол еднаш на ден, плазматските концентрации на лекот 2 часа по дозата биле слични со тие пријавени кај здрави доброволци во истиот интервал.

Максималните плазматски концентрации и вредностите за AUC се покачуваат зависно од дозата во опсег на дозите од 50-400 mg. Steady-статите плазматските концентрации на флуконазол се постигнуваат во тек на 5-10 дена по орални дози од 50-400 mg дадени еднаш на ден.

Кај здрави возрасни субјекти кои примиле поединечна орална доза од 1 mg/kg флуконазол, максималните плазматски концентрации на лекот достигнуваат 1,4 µg/ml. По орална администрација на поединечна доза од 400 mg флуконазол кај здрави субјекти, максималните плазматски концентрации се движеле околу 6,72 µg/ml (опсег: 4,12-8,1 µg/ml). Кај возрасни со кокцидиоиден менингитис кои примале флуконазол во доза од 50 или 100 mg дневно, максималните серумски концентрации се движеле помеѓу 2,5-3,5 или 4,5-8 µg/ml и се постигнати за 2-6 часа; серумски концентрации помеѓу 1,2 или 3,1 µg/ml се постигнати по 24-27 часа по дозата.

Кај деца на возраст од 9 месеци до 13 години возраст, орална администрација на поединечна доза флуконазол од 2 или 8 mg/kg резултирала со средни максимални плазматски концентрации од 2,9 или 9,8 µg/ml. Во студија со повторувано дозирање на деца од 5-15 години возраст, интравенска администрација на 2, 4 или 8 mg/kg резултира со средни максимални плазматски концентрации од 5,5, 1,4 или 14,1 µg/ml. Во лимитирана студија на прематуриси кои примиле 6 mg/kg флуконазол i.v. на секои 72 часа, максималните плазматски концентрации се движеле помеѓу 3,7-10,2 µg/ml по првата доза и од 6-17,8 µg/ml по третата доза (на 7-от ден).

Дистрибуција

Флуконазол добро се дистрибуира во телесните ткива и

течности по орална и i.v. администрација. Студиите на глумци со користење на i.v. дози на радиомаркиран флуконазол индицираат дека лекот подеднакво се дистрибуира низ телесните ткива. Кај возрасни луѓе со нормална бубрежна функција, концентрациите на лекот кои се јавуваат во урината и кожата можат да бидат до 10 пати повисоки од плазматските концентрации; концентрациите во плунката, спутумот, ноктите, вагинаалното ткиво се приближно еднакви со плазматските концентрации. Концентрациите постигнати во вагинаалните секрети по администрација на поединечна орална доза од 150 mg се околу 40-86% од плазматските концентрации. Концентрациите на флуконазол во ткивото на простатата се околу 30% од плазматските концентрации. Кај возрасни со бронхиектазии кои примиле поединечна орална доза од 150 mg, концентрациите во спутумот на 4-от и 24-от час по дозата се 3,7 и 2,23 µg/ml и се исти како тие концентрации во плазмата. Студии на зајаци индицираат дека високи концентрации на флуконазол се постигнуваат во корнеата, очната водичка и витреалното тело по i.v. администрација - овие концентрации се повисоки во инфламираните отколку во не-инфламираните очи. Флуконазол, за разлика од некои азол-деривати, лесно се дистрибуира во цереброспиналниот ликвор по орална или i.v. администрација. Концентрациите на флуконазол во цереброспиналниот ликвор можат да бидат 50-94% од истовремените плазматските концентрации, независно од степенот на инфламација на менингите. Кај возрасни со кокцидиоиден менингитис кои примиле орална поединечна доза флуконазол од 50 или 100 mg дневно, концентрациите во ликворот се јавуваат по 0,5-8 часа по дозата и достигнуваат 0,7-2,1 или 3,5-5,3 µg/ml.

Волуменот на дистрибуција на флуконазол изнесува 0,7-1 L/kg. Флуконазол само 11-12% е врзан за протеините од плазмата.

Не се знае дали флуконазол ја минува плацентарната бариера. Лекот ја минува плацентата кај стаорци, и концентрациите во амнионската течност, плацентата, фетусот и феталниот хепар се подеднакви со мајчините плазматски концентрации. Флуконазол се излачува во мајчиното млеко во концентрации слични на тие постигнати во плазмата. По орална администрација на поединечна доза на флуконазол (150 mg) на доилки, максималните плазматски концентрации на флуконазол биле 2,61 µg/ml (опсег: 1,57-3,65 µg/ml).

Елиминација

Плазматскиот полуживот на елиминација на флуконазол кај

возрасни со нормална бубрежна функција е околу 30 часа (опсег: 20-50 часа). Средниот плазматски полуживот на флуконазол кај деца од 9 месеци до 15 години возраст е околу 15-25 часа. Во лимитирана студија на прематуруси кои примале i.v. флуконазол еднаш на ден секои 72 часа, плазматскиот полуживот се намалува со тек на времето, достигнувајќи 88 часа по првата доза и 55 часа по 5-тата доза (ден 13).

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, плазматските концентрации на флуконазол се повисоки и полуживотот е пролонгиран; елиминациониот полуживот на лекот е обратно пропорционален на клиренсот на креатининот. Постојат податоци дека кај геријатриски пациенти елиминацијата е нарушена.

Елиминациониот полуживот на флуконазол не зависи од нарушена хепатална функција.

Кај здрави возрасни, флуконазол се елиминира главно со бубрежна секреција. Реналниот клиренс на лекот достигнува 0,27 ml/мин per kg кај возрасни со нормална бубрежна функција и по поединечна доза достигнува 0,79 L/час. Околу 60-80% од дозата (орално или i.v.) на флуконазол се излачува во урината како непроменет лек, а околу 11% се излачува како метаболити. Мали количини од лекот се екскретираат преку фецесот.

Флуконазол се отстранува преку хемо- и перитонеална дијализа. 3-часовен период на хемодијализа ги намалува плазматските концентрации на лекот за 50%.

12. Предклинички податоци за сигурноста на препаратот

Акутна токсичност

Постојат лимитирани податоци за акутната токсичност на флуконазол кај луѓе. Токсични дози за човек се над 400 mg/kg (426 mg/kg/37D-I). Симптомите се претежно кардијални: промени во ЕКГ, зголемена срцева фреквенција, без промени на крвниот притисок.

Кај пациент со ХИВ инфекција кој примил 8,2 g флуконазол се јавиле халуцинации и параноидно однесување. Овие манифестации се повлекле во тек на 48 часа.

Кај глупци и стаорцикои примиле високи дози на флуконазол се појавиле намален мотилитет и респирација, птоза, лакримација, саливација, уринарна инконтиненција, губење на рефлексот за всвртување десног, и цијаноза. Кај глупците и стаорците кои примиле дози од 1 g/kg или помалку немало угинување. При високи дози (1-2 g/kg), 1,5 часа до 3 дена по дозата одреден број на животни угинале, а им претходеле клонични напади.

LD₅₀ (орална)

Глувци 1.26-1.72 g/kg

Стаорци 1.5-2.4 g/kg

LD₅₀ (интраперитонеална)

Глувци 0.82-1.13 g/kg

Стаорци 0.9-1.5 g/kg

LD₅₀ (интравенска)

Глувци < 0.2 g/kg

Кучиња < 0.1 g/kg

Субакутна и хронична токсичност

Пролонгирана употреба на флуконазол кај глувци подолго од 26 недели (во дози од 5,10 и 20 mg/kg/ден), кај стаорци во тек на 4 недели (во дози од 400 mg/kg/ден) и кај кучиња во тек на 4 до 26 недели (во дози од 20,50,100 и 400 mg/kg/ден) укажуваат дека црниот дроб е најзагрозен орган од токсичните ефекти на овој препарат. Тежината на црниот дроб постепено се зголемува со хистолошки верифицирана тенденција за нејзино замастување и пролиферација на мазниот ендоплазматски ретикулум. Промени макроскопски и хистолошки биле регистрирани кај бубрезите и адреналните жлезди кога се аплицирале дози кои биле многу високи(400 mg/kg/ден).

Мутироно и канцерогено дејство

Не постои потврда за мутагеното дејство на флуконазол тестиран со или без метаболна инактивација во 4 соеви *Salmonella typhimurium* или на глувчешки лимфом L5178Y систем. Не постојат докази за хромозомски мутации in vivo на клетки од коскена срцевина на глушец или in vitro на хумани лимфоцити изложени на концентрации на флуконазол од 1 mg/ml.

Не постои податок за канцерогеност на глувци и стаорци кои примиле дози на флуконазол од 2,5-10 mg/kg/ден (околу 2-7 пати над вообичаените за луѓе) во тек на 24 месеци. Но, постои податок за зголемена честота на појава на хепатоцелуларни аденоми кај мажјаци-стаорци кои примиле орално флуконазол во доза од 5-10 mg/kg/ден.

Токсичност во репродуктивните процеси

Во неколку студии на репродуктивност на гравидни зајачици кои примале орално флуконазол во дози од 5, 10, 20, 25 или 75 mg/kg еднаш на ден за време на органогенезата, се јавило пореметување во мајчината тежина при сите дозажни нивоа и при доза од 75 mg/kg (околу 20-60 пати над вообичаените дози за

луѓето) се јавиле абортуси. Не биле забележани несакани дејства по фетусот.

Вршени се испитувања на гравидни стаорци со давање на орално внесен флуконазол во доза од 5, 10 или 25 mg/kg еднаш на ден. Иако не се јавиле несакани дејства по фетусот кај стаорци кои примале 5 или 10 mg/kg орални дози еднаш на ден, при доза од 25 mg/kg и повисоки се јавило покачување во анатомските варијации кај фетусот: прекубројни ребра, дилатација на бубрежниот пелвис и пролонгирање во осификацијата. Кога на овие стаорци се давани дози од 80-320 mg/kg еднаш на ден, постоело покачување во ембриолеталноста и во феталните абнормалности (закривување на ребрата, незатворање на непцето, абнормална краниофацијална осификација). Овие несакани дејства кај стаорците може да се резултат на специес-специфичниот ефект на флуконазол врз синтезата на естрогени, бидејќи намалувањето на естрогенот се знае дека предизвикува ефекти врз органогенезата и породувањето. Не постојат податоци дека концентрациите на естрогени се намалени кај жени кои примаат флуконазол.

Студиите на репродуктивност на стаорци (мажјаци и женки) кои примале флуконазол орално во дози од 5, 10 или 20 mg/kg еднаш на ден или интравенски (5, 25 или 75 mg/kg еднаш на ден) не покажале нарушување во фертилноста. Во една студија на стаорци кои примале интравенски флуконазол (5, 20 или 40 mg/kg еднаш на ден) се јавиле кај неколку женки дистоција и пролонгирање на породувањето (при доза од 20 и 40 mg/kg).

Пореметувањето во породувањето резултирало со намалување на преживувањето на неонатусите; овие ефекти најверојатно се резултат на специес-специфичниот ефект на високи дози флуконазол врз синтезата на естрогени (намалување на концентрациите).

13. Екципиенси:

Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, колоиден безводен силициум, магнезиум стеарат, натриум лаурилсулфат, боја Е 132, Е 171, Е 172, желатин.

14. Инкомпатибилија:

Не е позната

15. Посебни услови за чување:

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

Лекови да се чува на места недостапни за деца !

16. Пакување

Fungolon 50 mg - 8 капсули, тврди од 50 mg

Fungolon 100 mg - 16 капсули, тврди од 100 mg

17. Име и адреса на производителот

Balkanpharma Razgrad AD (групација ACTAVIS Iceland)

68, Aprilsko vostanie Blvd. Razgrad 7200, Bulgaria

18. Носител на одобрението за промет

ЗЕГИН доо Скопје,

Ул. Народен Фронт бр.5-3/1, Скопје, Република Македонија.

Тел. 02 3115-600

19. Дата на последна ревизија на SmPC

Ноември 2007