

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Fluconazole B. Braun/Флуконазол Б. Браун 2 mg/ml раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој 50 ml раствор за инфузија содржи	100 mg флуконазол
Секој 100 ml раствор за инфузија содржи	200 mg флуконазол
Секој 200 ml раствор за инфузија содржи	400 mg флуконазол

Секој ml содржи	2 mg флуконазол
-----------------	-----------------

Експципиент со познато дејство:

Исто така, секој ml содржи	0,15 mmol (3,5 mg) натриум
----------------------------	----------------------------

За целосната листа на експципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија
Бистар безбоен воден раствор
pH-вредност: 4,0 - 8,0

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Флуконазол Б. Браун е индициран кај следните габични инфекции (видете го делот 5.1):

Флуконазол Б. Браун кај возрасни е индициран за третман на:

- криптококен менингитис (видете го делот 4.4);
- кокцидиоидомикоза (видете го делот 4.4), инвазивна кандидијаза;
- мукозна кандидијаза (вклучувајќи орофарингеална кандидијаза, езофагеална кандидијаза, кандидурија и хронична мукокутана кандидијаза);
- хронична орална атрофична кандидијаза (ранички во устата предизвикани од забна протеза) ако денталниот локален хигиенски третман не е доволен.

Флуконазол Б. Браун кај возрасни е индициран за профилакса од:

- релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик од повторна појава;
- релапс на орофарингеална или на езофагеална кандидијаза кај пациенти инфицирани со ХИВ кои се изложени на висок ризик од појава на релапс;
- профилакса од кандидијални инфекции кај пациенти со пролонгирана неутропенија (како пгго се пациенти со хематолошки малигни заболувања кои примаат хемотерапија или пациенти кои имале трансплантација на хематопоеетски матични клетки (видете го делот 5.1)).



Флуконазол Б. Браун е индициран кај новороденчиња родени во термин, доенчиња, мали деца, деца и адолесценти на возраст од 0 до 17 години:

Флуконазол Б. Браун се користи за третман на мукозна кандидијаза (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидијаза, на криптококен менингитис и за профилакса од кандидијални инфекции кај имунокомпромитирани пациенти. Флуконазол Б. Браун може да се користи како терапија за одржување за да се спречи релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик од повторно негово појавување (видете го делот 4.4).

Терапијата може да се воспостави пред добивање на резултатите од културите и пред да бидат познати други лабораториски испитувања. Сепак, откако овие резултати ќе станат достапни, антиинфективната терапија треба соодветно да се приспособи.

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

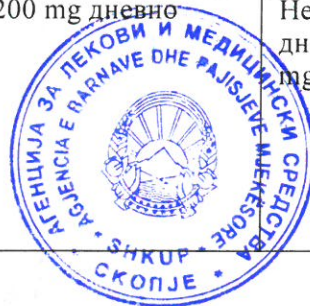
Дозирање

Дозата треба да се определи во зависност од видот и од сериозноста на габичната инфекцијата. Терапијата на инфекциите за кои е потребно повеќекратно дозирање треба да се продолжи се додека клиничките параметри или лабораториските резултати не покажат дека активната габична инфекција се повлекла.

Несоодветен период на третман може да доведе до повторување на активната инфекција.

Возрасни

Индикации		Дозирање	Времетраење на терапијата
Криптококоза	Третман на криптококен менингитис	Почетна доза: 400 mg првиот ден. Последователна доза: 200 mg до 400 mg дневно.	Вообичаено, најмалку 6 до 8 недели. Кај животозагрозувачки инфекции, дневната доза може да се зголеми до 800 mg.
	Терапија на одржување за да се спречи релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик од повторна појава	200 mg дневно	Неопределено, дневна доза од 200 mg



Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg	11 месеци до 24 месеци или подолго, во зависност од пациентот. Може да се земат предвид 800 mg дневно за некои инфекции, а особено за менингијално заболување.
Инвазивна кандидијаза		Почетна доза: 800 mg првиот ден. Последователна доза: 400 mg дневно.	Во принцип, препорачаното времетраење на терапијата за кандидемија е 2 недели по првите негативни резултати од хемокултурата и по повлекувањето на знаците и на симптомите на кандидемијата
Третман на мукозна кандидијаза	Орофарингеална кандидијаза	Почетна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден. Последователна доза: 100 mg до 200 mg дневно.	7 до 21 ден (додека орофарингеалната кандидијаза е во ремисија). Подолго времетраење на терапијата може да се



			применува кај пациенти со сериозно компромитирана функција на имуниот систем.
	Езофагеална кандидијаза	Почетна доза: 200 mg до 400 mg првиот ден. Последователна доза: 100 mg до 400 mg дневно.	14 до 30 дена (додека езофагеалната кандидијаза е во ремисија). Подолго времетраење на терапијата може да се применува кај пациенти со сериозно компромитирана функција на имуниот систем.
	Кандидурија	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 ден. Подолго времетраење на терапијата може да се применува кај пациенти со сериозно компромитирана функција на имуниот систем.
	Хронична атрофична кандидијаза	50 mg дневно	14 дена
	Хронична мукокутана кандидијаза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дена. Подолго времетраење на терапијата зависи од тежината на инфекцијата или од основната имунолошка компромитација или инфекција.
Превенција од релапс на мукозна кандидијаза кај пациенти со ХИВ-инфекција кои се со зголемен ризик од појава на релапс	Орофарингеална кандидијаза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg дневно или 200 mg 3 пати неделно	На неопределено време, кај пациенти со хронична имунолошка супресија
	Езофагеална кандидијаза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пати неделно	На неопределено време, кај пациенти со хронична имунолошка супресија

Профилактика од кандидијални инфекции кај пациенти со пролонгирана неутропенија		200 mg до 400 mg	Третманот треба да започне неколку дена пред очекуваниот почеток на неутропенијата и да продолжи уште 7 дена по заздравувањето од неутропенијата, откако бројот на неутрофилите ќе достигне над 1000 клетки во mm^3
---	--	------------------	--

Посебни популации

Постари пациенти

Дозата треба да се приспособи во зависност од бубрежната функција (видете го делот: Бубрежно нарушување).

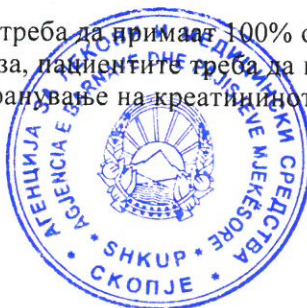
Бубрежно нарушување

Флуконазол Б. Браун главно се екскретира во урината како непроменета активна супстанција. При еднократно дозирање, не е неопходно приспособување на дозата. Кај пациентите (вклучително и педијатриска популација) со нарушена бубрежна функција, кои ќе примаат повеќекратни дози флуконазол, треба да се даде иницијална доза од 50 mg до 400 mg, во зависност од препорачаната дневна доза за индикацијата. По оваа иницијална почетна доза, дневната доза (според индикацијата) треба да се определи врз основа на следната табела:

Стапка на отстранување на креатининот од крвта (ml/min)	Процент од препорачаната доза
>50	100%
< 50 (без дијализа)	50%
редовна дијализа	100% по секоја дијализа

Пациентите кои се на редовна дијализа треба да примаат 100% од препорачаната доза по секоја дијализа. Во деновите без дијализа, пациентите треба да примаат редуцирана доза, во зависност од нивната стапка на отстранување на креатининот од крвта.

Хепатално нарушување



Кај пациентите со хепатално нарушување, достапни се лимитирани податоци, поради што флуконазол треба да се применува со претпазливост кај пациентите со хепатална дисфункција (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Педијатриска популација

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

Како и кај возрасните со слични инфекции, времетраењето на третманот се базира врз клиничкиот и миколошкиот одговор. Флуконазол Б. Браун се дава како еднократна дневна доза.

За педијатриски пациенти со нарушена бубрежна функција, видете го делот за дозирање во: Бубрежно нарушување. Фармакокинетиката на флуконазол не била испитувана кај педијатриски пациенти со бубрежна инсуфициенција (за новороденчиња родени во термин кај кои често се појавува примарна бубрежна незрелост, Ве молиме видете подолу).

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

Индикација	Дозирање	Препоракн
Мукозна кандидијаза	Почетна доза: 6 mg/kg. Последователна доза: 3 mg/kg дневно.	Почетна доза може да се применува во првиот ден за побрзо да се постигне концентрацијата на лекот при состојба на динамичка рамнотежа
Инвазивна кандидијаза и криптококен менингитис	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	Во зависност од тежината на болеста
Терапија на одржување за да се спречи релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик од повторување на болеста	Доза: 6 mg/kg дневно	Во зависност од тежината на болеста
Профилактика на <i>Candida</i> кај имунокомпромитирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	Во зависност од степенот и од времетраењето на предизвиканата негропенија (видете го делот: Дозирање кај возрасни)

Адолесценти (од 12- до 17-годишна возраст):

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

Новороденчиња родени во термин (од 0 до 27 дена):

Кај новороденчињата флуконазолот се екскретира бавно.

Постојат неколку фармакокинетички податоци кои го поддржуваат ова дозирање кај новороденчињата родени во термин (видете го делот 5.2).

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

Начин на употреба

Интравенска употреба.

Флуконазол општо може да се употребува перорално или како интравенска инфузија.

Начинот на употреба зависи од клиничката состојба на пациентот. При премин од интравенски на перорален пат на примање или обратно, не постои потреба од промена на дневната доза.

Интравенска инфузија треба да се даде со брзина не поголема од 10 ml/min. Флуконазол Б.Браун раствор за инфузија е растворен во натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) и секои 200 mg (100 ml шише) содржат 15 mmol од Na⁺ и од Cl⁻. Бидејќи Флуконазол Б. Браун е достапен како разреден раствор на натриум хлорид, кај пациенти кај кои е потребна рестрикција на натриум или на течности треба да се земе предвид брзината на примена на течности.

За инструкции за ракување со медицинскиот производ пред употреба, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност (преосетливост) на активната супстанција, сродни азолни супстанции или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Врз основа на резултатите од студијата за интеракција при повеќекратно дозирање, истовремената примена на терфенадин е контраиндицирана кај пациенти кои примаат Флуконазол Б. Браун, при повеќекратно примање дози од 400 mg дневно или повисоки дози. Истовремената примена на други лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT-интервалот, а кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4, како што се цисаприд, астемизол, пимозид, кинидин и еритромицин, се контраиндицирани кај пациенти кои примаат флуконазол (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Tinea capitis

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

Криптококоза



Доказите за ефикасноста на флуконазол во третманот на криптококозата на други места (на пр. пулмонална и кутана криптококоза) се ограничени, што не дозволува да се дадат препораки за дозирањето.

Длабоки ендемски микози

Доказите за ефикасноста на флуконазол во третманот на други форми ендемски микози, како паракокидиоидомикоза, лимфокутана споротрихоза и хистоплазмоза, се ограничени, што не дозволува да се дадат специфични препораки за дозирањето.

Ренален систем

Флуконазол Б. Браун треба да се применува со претпазливост кај пациентите со ренална дисфункција (видете го делот 4.2).

Адренална инсуфициенција

За кетоназолот е познато дека предизвикува адренална инсуфициенција. Иако ретко, сепак може да се јави и кај флуконазолот. Адренална инсуфициенција поврзана со истовремена терапија со Преднизон е опишана во делот 4.5 "Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција".

Хепатобилијарен систем

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

Флуконазол бил поврзан со ретки случаи на сериозна хепатална токсичност, вклучувајќи и смртен исход, примарно кај пациенти со сериозни основни медицински состојби. Во случаи на хепатотоксичност поврзана со флуконазол, не била забележана јасна поврзаност со вкупната дневна доза, времетраењето на терапијата, со полот или со возраста на пациентот. Хепатотоксичноста со флуконазол вообичаено била реверзибилна при прекин на терапијата.

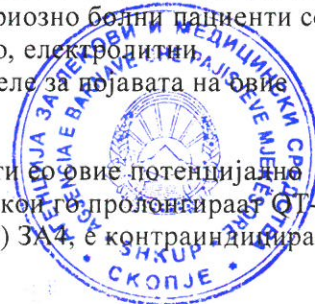
Пациентите кај кои ќе се појават абнормални тестови за функцијата на црниот дроб за време на терапијата со флуконазол мора да бидат внимателно следени поради можноста од развој на посериозно хепатално оштетување.

Пациентот треба да биде информиран за сугестивните симптоми на сериозни хепатални ефекти (потешка астенија, анорексија, перзистерна/упорна мачнина, повраќање и жолтица). Третманот со флуконазол треба веднаш да се прекине и пациентот треба да се консултира со лекар.

Кардиоваскуларен систем

Некои азоли, вклучувајќи го и флуконазол, биле поврзани со пролонгирање на QT-интервалот на електрокардиограмот. Во текот на постмаркетиншкото испитување биле забележани многу ретки случаи на пролонгирање на QT-интервалот и на *torsades de pointes* кај пациенти кои земале флуконазол. Овие извештаи вклучувале сериозно болни пациенти со повеќе ризик-фактори, како што се структурни болести на срцето, електролитни абнормалности и истовремена терапија, коишто можеби придонеле за појавата на овие случаи.

Флуконазол треба да се применува со претпазливост кај пациенти со овие потенцијално проаритмички состојби. Истовремена употреба на други лекови кои го пролонгираат QT-интервалот, а кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4, е контраиндицирана (видете ги деловите 4.3 и 4.5).



Халофантрин

Познато е дека халофантрин во препорачаните терапевтски дози го пролонгира QTc-интервалот и претставува супстрат на CYP3 A4. Поради тоа, не се препорачува истовремена употреба на флуконазол и халофантрин (видете го делот 4.5).

Дерматолошки реакции

За време на терапијата со флуконазол ретко доаѓа до развој на ексфолијативни кожни реакции кај пациентите, како што се Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза. Пријавени се реакции со езинофилија и системски симптоми (DRESS). Пациентите со СИДА повеќе се склони кон развој на тешки кожни реакции од многу лекови. Доколку дојде до појава на исип, којшто се припишува на флуконазол, кај пациент третиран за површинска габична инфекција, понатамошната терапија со овој лек треба да се прекине. Ако кај пациенти со инвазивни/системски габични инфекции се појават исип, булозни лезии или *erythema multiforme*, потребно е внимателно следење и прекин на терапијата со флуконазол.

Хиперсензитивност

Во ретки случаи била пријавена анафилакса (видете го делот 4.3).

Кандидијаза

Студиите покажаа зголемена преваленција на инфекции со видовите *Candida*, освен *C. albicans*. Тие се честопати инхерентно отпорни (пр. *C. krusei* и *C. auris*) или покажуваат зголемена осетливост на флуконазол (*C. glabrata*). За таквите инфекции може да е потребна алтернативна антифунгална терапија секундарна на неуспешниот третман. Според тоа, се советуваат лицата што го препишуваат лекот да ја земат предвид преваленцијата на отпорност на разните видови *Candida* на флуконазол.

Цитохром P450

Флуконазол е моќен инхибитор на CYP2C9 и е умерен инхибитор на CYP3A4. Исто така, флуконазол е инхибитор на CYP2C19. Треба да се следат пациентите коишто истовремено со Флуконазол Б.Браун се третирани и со лекови со тесен терапевтски опсег, кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (видете го делот 4.5).

Терфенадин

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

Ексципиенти

Овој лек содржи 3,54 mg натриум на ml од растворот. Шпиче со инфузија што содржи 50 ml, 100 ml или 200 ml раствор, содржи 177 mg, 354 mg или 709 mg натриум, што е еднакво на 8,9 %, 17,7 % или 35,5 % од препорачаното секојдневно внесување натриум од 2 g за возрасен според СЗО.

4.5 Реакции со други медицински производи и други форми на интеракција



Истовремена употреба на флуконазол со следните лекови е контраиндицирана:

- **Цисаприд:**

Имало извештаи за срцеви настани, вклучувајќи и *torsades de pointes*, кај пациенти кои примале флуконазол истовремено со цисаприд. Во контролирана студија покажано е дека истовремената примена на флуконазол 200 mg еднаш дневно и цисаприд 20 mg четири пати дневно довела до значителен пораст на плазматските нивоа на цисаприд и до продолжување на QTc-интервалот. Истовремена терапија на флуконазол и на цисаприд е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

- **Терфенадин:**

Поради појавата на секундарни сериозни срцеви дисритмии поради продолжување на QTc-интервалот кај пациенти кои примаат азолни антифунгални лекови заедно со терфенадин, биле изведени студии за интеракции. Во една студија, флуконазол во дневна доза од 200 mg не довел до продолжување на QTc-интервалот. Во друга студија со флуконазол во дневна доза од 400 mg и од 800 mg, покажано е дека флуконазол употребен во дози од 400 mg дневно или во поголеми дози значително ги зголемува плазматските нивоа на терфенадин кога се зема истовремено со него. Комбинирана употреба на флуконазол во дози од 400 mg или поголеми со терфенадин е контраиндицирана (видете го делот 4.3). При истовремена употреба на флуконазол во дози помали од 400 mg на ден со терфенадин, потребно е внимателно следење на пациентот.

- **Астемизол:**

Истовремената примена на флуконазол со астемизол може да ја намали стапката на отстранување на астемизол од крвта. Зголемените плазма концентрации на астемизол може да доведат до пролонгирање на QT- интервалот и ретко до појава на *torsades de pointes*. Истовремена употреба на флуконазол и астемизол е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

- **Пимозид:**

Иако нема студии *in vitro* или *in vivo*, истовремена 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 ретко, до појава на *torsades de pointes*. Истовремена употреба на флуконазол и на пимозид е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

- **Квинидин:**

Иако нема студии *in vitro* или *in vivo*, истовремена употреба на флуконазол со квинидин може да резултира со инхибиција на метаболизмот на квинидин. Употребата на квинидин била поврзана со пролонгирање на QT-интервалот и ретко, со појава на *torsades de pointes*. Истовремена употреба на флуконазол и квинидин е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

- **Еритромицин:**

Истовремената употреба на флуконазол и на еритромицин има потенцијал да го зголеми ризикот од кардиотоксичност (продолжен QT-интервал, *torsades de pointes*) и следствено на тоа да предизвика ненадејна срцева смрт. Истовремена употреба на флуконазол и на еритромицин е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

Не се препорачува истовремена употреба на флуконазол со следните лекови:



- **Халофантрин:**

Поради инхибиторниот ефект врз CYP3A4, флуконазол може да ја зголеми концентрацијата на халофантрин во плазмата. Истовремената употреба на флуконазол и на халофантрин има потенцијал да го зголеми ризикот од кардиотоксичност (продолжен QT-интервал, *torsades de pointes*) и следствено на тоа да предизвика ненадејна срцева смрт. Оваа комбинација треба да се избегнува (видете го делот 4.4).

- **Амиодарон:**

Истовремена употреба на Флуконазол со амиодарон може да го зголеми продолжувањето на QT. Затоа треба да се земаат со претпазливост кога се комбинираат, особено со високи дози на флуконазол (800 mg).

Потребна е претпазливост и приспособување на дозата при истовремена примена на флуконазол со следните лекови:

Ефектот на други лекови врз флуконазол

- **Хидрохлортиазид:**

За време на студии за фармакокинетички интеракции, покажано е дека истовремената администрација на повеќекратна доза на хидрохлортиазид кај здрави волонтери кои примаат флуконазол, ја зголемило плазма концентрацијата на флуконазол за 40%. Резултатот од ова не бара непоходна промена на дозирањето на флуконазол кај пациенти кои истовремено примаат диуретици.

- **Рифампицин:**

Истовремената примена на флуконазол и на рифампицин довела до 25% намалување на AUC и 20% пократок полуживот на елиминација на флуконазол. Кај пациентите кои истовремено примаат и рифампицин треба да се земе предвид зголемување на дозата флуконазол.

Интеракциските студии покажале дека при перорална примена на флуконазол истовремено со храна, со циметидин, со антациди или по ирадијација на целото тело заради трансплантација на коскената срцевина, не дошло до клинички значајно нарушување на апсорпцијата на флуконазол.

Ефектите на флуконазол врз другите лекови

Флуконазол е моќен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензимот 2C9 и е умерен инхибитор на CYP3A4. Исто така, флуконазол е инхибитор на изоензимот CYP2C19. Покрај набљудуваните/документираниите интеракции наведени подолу, постои ризик од зголемување на плазматските концентрации на другите лекови кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при истовремена примена со флуконазол. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на овие комбинации и внимателно следење на пациентите. Инхибиторниот ефект на флуконазол врз ензимот опстојува 4 - 5 дена по прекинот на терапијата со флуконазол, поради долгиот полуживот на флуконазол (видете го делот 4.3).

- **Алфентанил:**

За време на истовремена терапија со флуконазол (400 mg) и со интравенски алфентанил (20 µg/kg) кај здрави доброволци, AUC₁₀ на алфентанил се зголемило двапати, најверојатно поради инхибицијата на CYP3A4. Може да биде неопходно приспособување на дозата алфентанил.

- **Амитриптилин, нортриптилин:**



Флуконазол го зголемува ефектот на амитриптилин и на нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин можат да се измерат при започнувањето на комбинираната терапија и по една недела од примената на терапијата. Доколку е потребно, треба да се приспособи дозирањето на амитриптилин/нортриптилин.

- **Амфотерицин Б:**

Истовремената употреба на флуконазол и на амфотерицин Б кај заразени нормални и имunosупримирани глумци довела до следните резултати: мал дополнителен антифунгален ефект кај системски инфекции со *C. albicans*, нема интеракција кај интракранијална инфекција со *Cryptococcus neoformans* и нема антагонизам на двата лека кај системски инфекции со *Aspergillus fumigatus*. Клиничкото значење на добиените резултати во овие студии е непознато.

- **Антикоагуланси:**

Во постмаркетиншко искуство, како и со другите азолни антифунгални лекови, биле пријавени случаи на крвавење (модринки, епистакса, гастроинтестинални крвавења, хематурија и мелена) со зголемување на протромбинското време кај пациенти кои примале флуконазол истовремено со варфарин. За време на истовремената терапија со флуконазол и со варфарин, протромбинското време било продолжено до 2 пати, што најверојатно, се должи на инхибиција на метаболизмот на варфарин преку CYP2C9. Кај пациентите кои примаат антикоагуланси од кумарински или инданедион тип истовремено со флуконазол, протромбинското време треба внимателно да се следи. Може да биде неопходно приспособување на дозата на антикоагуланси.

- **Бензодиазепини (кратко дејство), односно мидазолам, тријазолам:**

По перорална употреба на мидазолам, флуконазол довел до значително зголемување на концентрацијата на мидазолам и на психомоторните ефекти. Истовремена примена на флуконазол 200 mg и на мидазолам 7,5 mg, дадени перорално, довела до зголемување на AUC и на полуживотот на мидазолам 3,7 пати и 2,2 пати, соодветно. Флуконазол 200 mg дневно даден истовремено со тријазолам 0,25 mg, перорално, довел до зголемување на AUC и на полуживотот на тријазолам 4,4 пати и 2,3 пати, соодветно. При истовремена терапија со флуконазол, било забележано потенцирање и продолжување на ефектите на тријазолам. Доколку кај пациентите кои се лекуваат со флуконазол е неопходна истовремена терапија со бензодиазепини, треба да се размисли за намалување на дозата бензодиазепини, а пациентите треба соодветно да се следат.

- **Карбамазепин:**

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

- **Блокатори на калциумовите канали:**

Одредени антагонисти на калциумовите канали (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизираат преку CYP3A4. Флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на антагонистите на калциумовите канали. Се препорачува често следење на пациентите поради појава на несакани дејства.

- **Целекоксиб:**



За време на истовремената терапија со флуконазол (200 mg дневно) и со целекосиб (200 mg), C_{max} и AUC на целекосиб се зголемиле за 68% и 134%, соодветно. При истовремена терапија со флуконазол може да биде потребна половина од дозата целекосиб.

- **Циклофосфамид:**

Комбинираната терапија на циклофосфамид и на флуконазол резултира со зголемување на серумскиот билирубин и на серумскиот креатинин. Може да се користи комбинација, но треба да се земе предвид ризикот од зголемување на серумскиот билирубин и на серумскиот креатинин.

- **Фентанил:**

Пријавен бил еден фатален случај на интоксикација со фентанил, како резултат на можната интеракција на фентанил и на флуконазол. Исто така, забележано е дека кај здрави волонтери флуконазол значително ја забавува елиминацијата на фентанил. Зголемената концентрација на фентанил може да доведе до респираторна депресија. Пациентите треба внимателно да се следат поради потенцијалниот ризик од респираторна депресија. Може да биде неопходно приспособување на дозата фентанил.

- **Инхибитори на редуктазата HMG-CoA :**

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

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

- **Циклоспорин:**

Флуконазол значително ги зголемува концентрацијата и AUC на циклоспорин. За време на истовремената терапија со флуконазол 200 mg дневно и со циклоспорин (2,7 mg/kg/ден), било забележано зголемување на AUC на циклоспоринот 1,8 пати. Оваа комбинација може да се користи, но дозата циклоспорин треба да се намали во зависност од концентрацијата на циклоспорин.

- **Еверолимус:**

Иако нема испитувања *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да ги зголеми серумските концентрации на еверолимус преку инхибиција на CYP3A4.

- **Сиролимус:**

Флуконазол ги зголемува плазматските концентрации на сиролимус, најверојатно преку инхибиција на метаболизмот на сиролимус преку CYP3A4 и преку P-гликопротеинот. Оваа комбинација може да се користи со приспособување на дозата сиролимус во зависност од ефектот/мерењата на концентрацијата.



- **Такролимус:**

Флуконазол може да ги зголеми серумските концентрации на перорално применетиот такролимус до 5 пати, како резултат на инхибицијата на метаболизмот на такролимус во цревата преку CYP3A4. Не биле забележани значајни фармакокинетички промени кога такролимус бил даден интравенски. Зголемените нивоа на такролимус биле поврзани со нефротоксичност. Дозата на перорално применетиот такролимус треба да се намали во зависност од концентрацијата на такролимус.

- **Лосартан:**

Флуконазол го инхибира метаболизмот на лосартан до неговиот активен метаболит (E-3174), кој е одговорен за поголемиот дел од рецепторниот антагонизам на ангиотензин II, што се случува за време на третманот со лосартан. Пациентите треба постојано да го следат својот крвен притисок.

- **Метадон:**

Флуконазол може да ја зголеми серумската концентрација на метадон. Може да биде неопходно приспособување на дозата метадон.

- **Нестероидни антиинфламаторни лекови:**

C_{max} и AUC на флурбипрофен биле зголемени за 23% и за 81%, соодветно, при истовремена примена со флуконазол во споредба со примена на флурбипрофен како монотерапија. Слично на тоа, C_{max} и AUC на фармаколошки активниот изомер [S-(+)-ибупрофен] биле зголемени за 15% и 82%, соодветно, при истовремена примена на флуконазол со рацемски ибупрофен (400 mg) во споредба со примена на рацемски ибупрофен како монотерапија.

Иако не било посебно проучувано, флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на други НСАИЛ кои се метаболизираат преку CYP2C9 (на пр., напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Се препорачува често следење на пациентите поради несакани дејства и поради токсичност поврзани со НСАИЛ. Може да биде потребно приспособување на дозите НСАИЛ.

- **Фенитоин:**

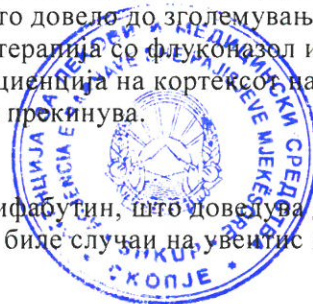
Флуконазол го инхибира метаболизмот на фенитоин во црниот дроб. Истовремена повторувана примена на 200 mg флуконазол и на 250 mg фенитоин, интравенски, довело до зголемување на AUC_{24} на фенитоин за 75% и на C_{min} за 128%. При нивна истовремена употреба, серумските концентрации на фенитоин треба да се контролираат, со цел да се избегне токсичност со фенитоин.

- **Преднизон:**

Пријавен бил случај на појава на акутна инсуфициенција на кортексот на надбубрежната жлезда кај пациент со трансплантација на црниот дроб, третирани со преднизон, кога била прекината тримесечната терапија со флуконазол. Прекилот на терапијата со флуконазол, веројатно, предизвикал зголемена CYP3A4-активност, што довело до зголемување на метаболизмот на преднизон. Пациентите на долготрајна терапија со флуконазол и со преднизон треба внимателно да се следат заради инсуфициенција на кортексот на надбубрежната жлезда, кога терапијата со флуконазол се прекинува.

- **Рифабутин:**

Флуконазол ги зголемува серумските концентрации на рифабутин, што доведува до зголемување на AUC на рифабутинот до 80%. Пријавени биле случаи на увентис кај пациенти



кај коишто флуконазол и рифабутин биле истовремено употребувани. При комбинирана терапија треба да се земат предвид симптомите на токсичност со рифабутин.

- **Саквинавир:**

Флуконазол ги зголемува AUC и C_{max} на саквинавир за околу 50% - 55%, соодветно, како резултат на инхибицијата на метаболизмот на саквинавир во црниот дроб преку CYP3A4 и на инхибицијата на P-гликопротеинот. Интеракцијата со саквинавир/ритонавир не била испитувана и може да биде поизразена. Може да биде неопходно приспособување на дозата саквинавир.

- **Сулфонилуреа:**

Кај здрави доброволци забележано е дека флуконазол употребен истовремено со перорални лекови од групата сулфонилуреа (на пр., хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) го продолжува нивниот серумски полуживот. При истовремена терапија со нив, се препорачува често следење на гликозата во крвта и соодветно намалување на дозата сулфонилуреа.

- **Теофилин:**

Во плацебо-контролирана студија за интеракција, примената на флуконазол 200 mg во тек на 14 дена резултира со 18% намалување на просечната стапка на отстранување на теофилин од плазма. Пациентите кои примаат високи дози теофилин или кои на друг начин се изложени на зголемен ризик од токсичност со теофилин треба да се следат додека примаат флуконазол заради можните знаци на токсичност со теофилин. Доколку дојде до појава на знаци на токсичност, терапијата треба да се промени.

- **Винка алкалоиди:**

Иако не било проучувано, флуконазол може да ги зголеми плазматските нивоа на винка алкалоидите (на пр., винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, што веројатно, е резултат на инхибиторниот ефект на CYP3A4.

- **Витамин А:**

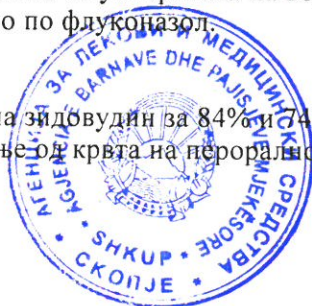
Има случај каде што кај еден пациент, кој истовремено примал all-trans-ретиноидна киселина (ацидна форма на витамин А) и флуконазол, дошло до појава на несакани дејства поврзани со ЦНС во форма на *pseudotumor cerebri*, кој исчезнал по прекинот на терапијата со флуконазол. Оваа комбинација може да се користи, но треба да се земе предвид честотата на несакани дејства поврзани со ЦНС.

- **Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4-инхибитор):**

Истовремената употреба на перорален вориконазол (400 mg Q12h за 1 ден, потоа 200 mg Q12h за 2,5 дена) и на перорален флуконазол (400 mg првиот ден, а потоа 200 mg Q24h во тек на 4 дена) кај 8 здрави машки испитаници довела до зголемување на C_{max} и на AUC_T на вориконазол во просек за 57% (90% CI: 20%, 107%) и за 79% (90% CI: 40%, 128%), соодветно. Не било утврдено дали овој ефект ќе се елиминира со намалување на дозата и/или на фреквенцијата на вориконазол и на флуконазол. Се препорачува следење на пациентите заради појава на несакани дејства поврзани со употребата на вориконазол, особено ако вориконазол се користи последователно по флуконазол.

- **Зидовудин:**

Флуконазол ги зголемува C_{max} и AUC на зидовудин за 84% и 74%, соодветно, поради 45% намалување на стапката на отстранување од крвта на перорално применетиот зидовудин.



Полуживотот на зидовудин, исто така, бил продолжен за околу 128% по комбинирана терапија со флуконазол. Пациентите кои ја примаат оваа комбинација треба да се следат поради можна појава на несакани реакции поврзани со зидовудин. Треба да се земе предвид намалување на дозата зидовудин.

- **Азитромицин:**

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

- **Орални контрацептиви:**

Две фармакокинетички студии биле изведени со комбиниран орален контрацептив и со повеќекратни дози флуконазол. Во студијата со флуконазол, применет во доза од 50 mg, не биле забележани значајни ефекти врз нивото на кој било хормон, додека при дози од 200 mg на ден, AUC на етинил естрадиол и AUC на левоноргестрел се зголемиле за 40% и за 24%, соодветно. Така, употребата на повеќекратни дози флуконазол во овие количини веројатно нема да има ефект врз ефикасноста на комбинираните орални контрацептиви.

- **Ивакафтор:**

Истовремената администрација со ивакафтор, регулатор на трансмембранската спроводливост кај цистична фиброза (CFTR), ја зголемува изложеноста на ивакафтор за 3 пати и на хидроксиметил-ивакафтор (M1) за 1,9. Намалување на дозата на ивакафтор на 150 mg еднаш дневно, е препорачано кај пациенти кои истовремено земаат умерени CYP3A инхибитори, како флуконазол и еритромицин.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Една опсервациона студија покажала зголемен ризик од спонтан абортус кај жени третирани со флуконазол во текот на првиот триместар.

Податоците од неколку илјади брени жени третирани со кумулативна доза на ≤ 150 mg флуконазол, примен во првото тримесечие, не покажале зголемување во целокупниот ризик за деформации на фетусот. Во една голема опсервациона кохортна студија, изложеноста на орален флуконазол во првото тримесечие било асоцирано со мал зголемен ризик за мускулоскелетни деформации што соодветствува на приближно 1 дополнителен случај на 1000 третирани жени со кумулативни дози од ≤ 450 mg во споредба со жени третирани со топични азоли и приближно 4 дополнителни случаи на 1000 жени третирани со кумулативни дози над 450 mg. Приспособениот релативен ризик бил 1,29 (95 % CI 1,05 до 1,58) за 150 mg орален флуконазол и 1,98 (95 % CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Биле пријавени случаи на повеќе конгенитални абнормалности (вклучувајќи брахихефалија, дисплазија на ушите, голема предна фонтанела, искривеност на femur и радиохумерална синостоја) кај новороденчиња, чии мајки биле третирани најмалку три или повеќе месеци со високи дози (400 - 800 mg дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Не е јасна поврзаноста помеѓу употребата на флуконазол и овие настани.

Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).



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

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

Доење

Флуконазол се излучува во мајчиното млеко во концентрации пониски од оние во плазмата. Доењето може да продолжи по еднократна употреба на стандардна доза од 200 mg флуконазол или по употреба на помала доза. Не се препорачува доење по повеќекратна употреба или по високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влијае врз фертилитетот кај машки или кај женски стаорци (видете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Не биле изведувани студии за ефектите на Флуконазол Б. Браун врз способноста за возење или за управување со машини. Пациентите треба да се предупредат за можна појава на вртоглавица или на конвулзии (видете го делот 4.8) за време на терапијата со Флуконазол Б. Браун и треба да се советуваат да не возат или да не ракуваат со машини во случај на појава на кој било од овие симптоми.

4.8 Несакани дејства

Резиме на профилот на безбедност:

Пријавени се реакции на лекови со езинофилија или системски симптоми (DRESS) во поврзаност со третман со флуконазол (видете го делот 4.4).

Најчести (> 1/10) пријавувани несакани реакции се главоболка, болки во стомакот, дијареја, мачнина, повраќање, зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена аспарат аминотрансфераза, зголемена алкална фосфатаза во крвта и исип.

Следните несакани реакции биле забележани и биле пријавени во текот на лекувањето со флуконазол, со следните фреквенции:

- многу чести ($\geq 1/10$);
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- не многу чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$);



- многу ретки (<1/10.000);
- непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Органски систем	Чести	Не многу чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем		анемија	агранулоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија	
Нарушувања на имуниот систем			анафилакса	
Нарушувања на метаболизмот и на варењето		намален апетит	хиперхолестеролем ија, хипертриглицериде мија хипокалиемија	
Психијатриски нарушувања		сомноленција, инсомнија		
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	напади, парестезија, вртоглавица, нарушување на вкусот	тремор	
Нарушувања на внатрешното уво и на лавиринтот		вертиго		
Срцеви нарушувања			Torsade de pointes (видете го делот 4.4), пролонгирање на QT- интервалот (видете го делот 4.4)	

Гастроинтестинални нарушувања	абдоминална болка, повраќање, дијареја, наузеја	констипација, диспепсија, флатуленција, сува уста		
-------------------------------	---	---	--	--



Хепатобилијарни нарушувања	зголемена аланин аминотрансфераза (видете го делот 4.4), зголемена аспартат аминотрансфераза (видете го делот 4.4), зголемена алкална фосфатаза во крвта (видете го делот 4.4)	холестаза (видете го делот 4.4), жолтица (видете го делот 4.4), зголемен билирубин (видете го делот 4.4)	хепатална слабост (видете го делот 4.4), хепатоцелуларна некроза (видете го делот 4.4), хепатитис (видете го делот 4.4), хепатоцелуларно оштетување (видете го делот 4.4)	
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	исип (видете го делот 4.4)	кожна ерупција предизвикана од лекот* (видете го делот 4.4), уртикарија (видете го делот 4.4), пруритус, зголемено потење	токсична епидермална некролиза (видете го делот 4.4), Steven- Johnson-ов синдром (видете го делот 4.4), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (видете го делот 4.4), ексфолијативен дерматитис, ангиоедем, оток на лице, алопеција	Реакција на лек со езинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на скелетно-мускулниот систем и на сврзните ткива		мијалгија		
Општи нарушувања и состојби на местото на примена		замор, слабост, астенија, треска		

*вклучувајќи Фиксна кожна ерупција на лек

Педијатриски пациенти:

Видот и честотата на несаканите реакции и на лабораториските абнормалности забележани во текот на педијатриските клинички испитувања се споредливи со оние забележани кај возрасните.



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/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Пријавувани биле случаи на предозирање со флуконазол и често била забележувана појава на халуцинации и на параноидно однесување.

Третман

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

Флуконазол во голема мера се излачува преку урината. Со форсиран волумен на диуреза најверојатно ќе се зголеми елиминацијата. Тричасовна хемодијализа ги намалува плазматските нивоа за околу 50%.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: антимикотици за системска употреба, тријазолни деривати.
АТС-код: J02AC01

Механизам на дејство

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

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

Осетливост *in vitro*

In vitro, флуконазол прикажува антифунгална активност против повеќето клинички најчести видови *Candida* (вклучувајќи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* покажува намалена осетливост на флуконазол, додека пак *C. krusei* и *C. auris* се отпорни на флуконазол.

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

Фармакокинетички/фармакодинамички односи

Во студии на животни постои корелација помеѓу MIC-вредностите и ефикасноста против експериментални микози предизвикани од видови *Candida*. Во клиничките студии постои линеарен однос, речиси 1:1, помеѓу AUC и дозата флуконазол. Исто така, постои директен,



иако некомплетен однос, помеѓу AUC или дозата и успешниот клинички одговор на третманот кај оралните кандидози и во помала мера кај кандидемија. Слично на тоа, лекувањето е помалку веројатно за инфекции предизвикани од соеви со повисоки MIC - вредности на флуконазол.

Механизам(-ми) на резистенција

Candida spp. имаат развиено голем број механизми на резистенција кон азолни антифунгални лекови. Соевите 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 ефикасноста *in vivo* и на клиничката ефикасност.

Биле пријавени случаи на суперинфекција со *Candida species*, со исклучок на *C. albicans*, кои често имаат инхерентно намалена осетливост (*C. glabrata*) или отпорност на флуконазол (пр. *C. krusei*, *C. auris*). Кај ваквите инфекции може да е потребна алтернативна антифунгална терапија.

Критични точки (според EUCAST)

Врз основа на анализите на фармакокинетичките/фармакодинамичките (PK/PD) податоци за осетливоста *in vitro* и за клиничкиот одговор, EUCAST-AFST (Европски комитет за тестирање на антимикробната осетливост - Поткомитет за тестирање антифунгална осетливост) ги утврди критичните точки за флуконазол за *Candida species* (документ за флуконазол од EUCAST (2007) - верзија 2). Тие се поделени на критични точки кои не се поврзани со видот, кои се утврдени главно врз основа на PK-/PD-податоци и се независни од MIC -дистрибуциите на специфичните видови и на критични точки поврзани со видот, за оние видови кои најчесто се поврзани со инфекциите кај луѓето. Овие критични точки се дадени во табелата подолу:

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

S = осетливи, R = резистентни

Л = критичните точки кои не се поврзани со видот биле утврдени главно врз основа на PK-/PD-податоците и се независни од MIC-дистрибуциите на специфичните видови. Тие може да се употребуваат само за организми кои немаат специфични критични точки.

-- = не се препорачува тест на осетливост доколку видот е слаба цел за терапијата со лекот.
IE. = нема доволно докази дека видот е добра цел за терапија со лекот.

5.2 Фармакокинетички својства

Фармакокинетичките својства на флуконазол се слични по интравенска или по перорална употреба.

Апсорпција



Флуконазол добро се апсорбира по перорална употреба и плазматските нивоа (и системската биорасположивост) се над 90% од нивоата постигнати по интравенска употреба.

Истовременото внесување храна нема влијание врз пероралната апсорпција. Максималните плазматски концентрации постигнати на гладно се појавуваат помеѓу 0,5 и 1,5 час по дозата. Плазматските концентрации се пропорционални на дозата. 90% од концентрациите во состојба на динамичка рамнотежа се постигнуваат за 4 - 5 дена, со повеќекратно дозирање, еднаш дневно. Примањето почетна доза (првиот ден), која е двапати поголема од вообичаената дневна доза, овозможува плазматски концентрации кои се околу 90% од концентрациите во состојба на динамичка рамнотежа на вториот ден.

Дистрибуција

Очигледниот волумен на дистрибуција е приближно колку вкупната телесна вода. Врзувањето за плазматските протеини е мало (11% - 12%).

Флуконазол постигнува добра пенетрација во сите телесни течности. Концентрациите на флуконазол во плунката и во спутумот се слични на концентрациите во плазмата. Кај пациентите со габичен менингитис концентрациите на флуконазол во цереброспиналната течност се приближно 80% од соодветните концентрации во плазмата.

Високите концентрации на флуконазол во кожата, над серумските концентрации, се постигнуваат во корнеалниот слој на кожата, епидермис-дермис и во потта. Флуконазол се акумулира во корнеалниот слој на кожата. При доза од 50 mg еднаш дневно, концентрацијата на флуконазол по 12 дена била 73 µg/g и 7 дена по прекилот на третманот, концентрацијата се уште била 5,8 µg/g.

При доза од 150 mg еднаш неделно, концентрацијата на флуконазол во корнеалниот слој седмиот ден била 23,4 µg/g и 7 дена по втората доза уште била 7,1 µg/g.

Концентрацијата на флуконазол во ноктите по 4 месеци, при доза од 150 mg еднаш неделно, била 4,05 µg/g во здрави нокти и 1,8 µg/g во заболени нокти и флуконазол сè уште е мерлив во примероци од ноктите 6 месеци по завршувањето на терапијата.

Бнотрансформација

Флуконазол се метаболизира во помала мера. Од радиоактивната доза само 11% се екскретира во изменета форма во урината. Флуконазол е селективен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (видете го делот 4.5). Исто така, флуконазол е инхибитор на изоензимот CYP2C19.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на флуконазол во плазмата приближно е 30 часа. Главниот пат на екскреција е преку бубрежите, при што приближно 80% од применетата доза се појавува во урината како непроменет лек. Стапката на отстранување на флуконазол од крвта е пропорционален со стапката на креатинин. Нема докази за постоење циркулирачки метаболити.

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

Фармакокинетика при бубрежно нарушување

Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (GFR < 20 ml/min) полуживотот се зголемува од 30 до 98 часа. Како резултат на тоа, потребно е намалување на дозата.



Флуконазол се отстранува со хемодијализа и во помал степен со перитонеална дијализа. По три часа хемодијализа, околу 50% од флуконазолот се елиминира од крвта.

Фармакокинетика кај деца

Биле проценувани фармакокинетички податоци кај 113 педијатриски пациенти од 5 студии - 2 студии со еднократна доза, 2 студии со повеќекратно дозирање и една студија со предвремено родени новороденчиња. Податоците од една студија не можеле да се интерпретираат поради промените во патот на формулацијата во тек на студијата. Дополнителни податоци биле достапни од студијата со внимателна употреба.

По примањето 2 - 8 mg/kg флуконазол кај деца на возраст помеѓу 9 месеци и 15 години, вредноста на AUC била околу 38 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ при доза од 1 mg/kg. По повеќекратно дозирање,

средниот полуживот на елиминација на флуконазол во плазмата бил помеѓу 15 и 18 часа, а волуменот на дистрибуција бил приближно 880 ml/kg. Повисок полуживот на елиминација на флуконазол во плазмата, од околу 24 часа, бил забележан по еднократно дозирање. Ова е споредливо со полуживотот на елиминација на флуконазол во плазмата по интравенско примање единечна доза од 3 mg/kg кај деца на возраст од 11 дена до 11 месеци. Волуменот на дистрибуција кај оваа возрастна група бил околу 950 ml/kg.

Искуството со флуконазол кај новороденчиња е ограничено само на фармакокинетички студии кај предвремено родени деца. Средната возраст за првата доза била 24 часа (опсег од 9 до 36 часа) и средната родилна тежина била 0,9 kg (опсег од 0,75 до 1,10 kg) за 12 новороденчиња родени пред терминот, со гестациски развој од околу 28 недели. Седум пациенти го завршиле протоколот. Максимум биле давани пет интравенски инфузии флуконазол во доза од 6 mg/kg, на секои 72 часа. Средниот полуживот бил 74 часа (опсег од 44 до 185) првиот ден, кој се намалил со текот на времето до среден полуживот на 53 часа (опсег од 30 до 131) седмиот ден и на 47 часа (опсег од 27 до 68) тринаесетиот ден. Површината под кривата (microgram \times h/ml) била 271 (опсег од 173 до 385) првиот ден, па се зголемила на средна вредност од 490 (опсег од 292 до 734) седмиот ден и се намалила со средна вредност од 360 (опсег од 167 до 566) тринаесетиот ден. Волуменот на дистрибуција (ml/kg) бил 1183 (опсег од 1070 до 1470) првиот ден, па се зголемил со текот на времето, со средна вредност од 1184 (опсег од 510 до 2130) седмиот ден и од 1328 (опсег од 1040 до 1680) тринаесетиот ден.

Фармакокинетика кај постари лица

Била спроведена фармакокинетичка студија кај 22 лица на возраст од 65 години или постари, кои примиле единечна перорална доза од 50 mg флуконазол. Десет од овие пациенти истовремено примале диуретици. C_{max} била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ 1,3 час по примената на дозата. Средната вредност на AUC била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ и средниот терминален полуживот бил 46,2 часа. Овие фармакокинетички параметри се повисоки од аналогните вредности забележани кај нормални млади машки доброволци. Истовремената примена со диуретици не влијаела значително врз AUC или врз C_{max} . Покрај тоа, креатинин клиренсот (74 ml/min), процентот на лекот непроменет во урината (0 - 24 часа, 22%) и реналното отстранување на флуконазол (0,124 ml/min/kg) кај постарите лица генерално биле пониски од оние кај помладите доброволци. Така, промената на диспозицијата на флуконазол кај постарите лица се чини дека е поврзана со намалена бубрежна функција - карактеристика на оваа група.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Ефекти од неклиничките студии биле забележани само при многу повисока изложеност од онаа кај луѓето и тоа има влијание на клиничката употреба на лекот.



Карциногенеза

Флуконазол не покажал канцероген потенцијал кај глувци и кај стаорци третирани перорално во тек на 24 месеци, со дози од 2,5, 5 или од 10 mg/kg/ден (приближно 2 - 7 пати поголеми од препорачаната доза кај луѓето). Кај машки стаорци третирани со дози од 5 и од 10 mg/kg/ден била забележана зголемена зачестеност на хепатоцелуларен аденом.

Мутагенеза

Флуконазолот, со или без метаболичка активација, е негативен кај тестови за мутагеност кај 4 вида на *Salmonella typhimurim* и во лимфниот систем кај глушец L5178Y. Цитогенетските студии *in vivo* (во клетки на коскена срцевина кај глувци, по орална администрација на флуконазол) и *in vitro* (хумани лимфоцити изложени на 1000 µg/ml флуконазол) не покажале знаци на хромозомска мутација.

Репродуктивна токсичност

Флуконазол не влијаел врз фертилитетот кај машки или кај женски стаорци третирани перорално со дневни дози од 5, 10 или од 20 mg/kg или со парентерални дози од 5, 25 или од 75 mg/kg.

Не биле забележани ефекти врз фетусот при дози од 5 или од 10 mg/kg. Зголемување на феталните анатомски варијанти (прекумерен број ребра, дилатација на пелвисот во бубрезите) и одложување на осификацијата било забележано при дози од 25 и од 50 mg/kg и при повисоки дози. При дози кои се движеле во опсег од 80 mg/kg до 320 mg/kg ембриолеталитетот кај стаорци бил зголемен, а феталните абнормалности вклучувале брановидни ребра, расцеп па 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 жени при интравенски дози од 20 mg/kg и 40 mg/kg. Нарушувањето во породувањето се одразило како лесно зголемување на бројот мртвородени младенчиња и намалување на неонаталното преживување при употреба на овие дози. Овие ефекти врз породувањето се во согласност со особините на естрогенското намалување специфично за видот, како резултат на високите дози флуконазол. Ваква промена на хормоните не е забележана кај жени третирани со флуконазол (видете го делот 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Натриум хлорид и вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Лекот не треба да се меша со други медицински производи освен со оние наведени во делот

6.6.

6.3 Рок на траење

Неотворено:



2 години

По првото отворање:

Лекот треба да се употреби веднаш по првото отворање на шишето. Исто така, видете го делот 6.6.

По разредување, според упатствата

За мешавини со раствори наведени во делот 6.6, хемиската и физичката стабилност биле докажани на температура од 25°C за период од 72 часа.

Од микробиолошка гледна точка растворите треба да се употребат веднаш. Ако не се употреби веднаш, времето на чување во периодот на употреба и условите пред да го употребите растворот се одговорност на корисникот и, нормално, времето не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2 до 8 °C, освен доколку разредувањето се одвивало во контролирани и валидни асептични услови.

6.4 Посебни мерки на чување

Да не се чува на температура повисока од 25 °C.

Да не се замрзнува.

По првото отворање/разредување:

За условите на чување на разредениот раствор, видете го делот 6.3.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Флуконазол Б. Браун 2 mg/ml е ставен во шише од полиетилен со ниска густина (LDPE), во количина од 100 ml.

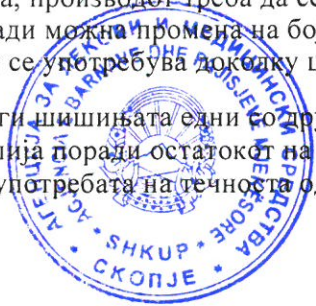
6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на употребениот лек или на отпадните материјали и ракување со лекот

Овој лек е за еднократна употреба. По употребата, отстранете го шишето и сите останати содржини. Немојте повторно да ги употребувате делумно искористените шишиња.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните барања.

Пред употребата, производот треба да се провери визуелно поради можно постоење на честички и поради можна промена на бојата. Треба да се користат само раствори без честички. Да не се употребува доколку шишето е оштетено.

Не поврзувајте ги шишињата едни со други. Таквата употреба може да резултира со воздушна емболија поради остатокот на воздух повлечен од примарното пакување пред да биде завршена употребата на течноста од секундарното пакување.



Растворот треба да се прима со стерилна опрема со употреба на асептична техника. Опремата треба да се подготви со растворот, со цел да се спречи навлегување на воздухот во системот.

Флуконазол Б. Браун 2 mg/ml треба да се даде преку интравенска инфузија со брзина не поголема од 10ml/min.

Флуконазол Б. Браун 2 mg/ml е компатибилен со следните раствори:

- а) Гликоза 200 mg/ml раствор за инфузија (ако е достапен);
- б) Рингеров раствор за инфузија;
- в) Хартманов раствор, Рингеров раствор со лактат (ако е достапен);
- г) Раствор на калиум хлорид 20 mEq/l во гликоза 50 mg/ml (ако е достапен);
- д) Натриум бикарбонат 84 mg/ml (8,4%) раствор за инфузија (ако е достапен);
- е) Натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инфузија;
- е) Стерофундин ISO раствор за инфузија (ако е достапен).

Флуконазол може да се даде како инфузија преку веќе постоечка линија со една од горенаведените течности. Иако не биле забележани специфични инкомпатибилности, не се препорачува мешање со други медицински лекови пред да се даде инфузијата.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Б.Браун Адриа д.о.о. Загреб - Претставништво Скопје
Скупи 3,55
1000 Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-472/13

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

18.06.2013

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2021 год.

