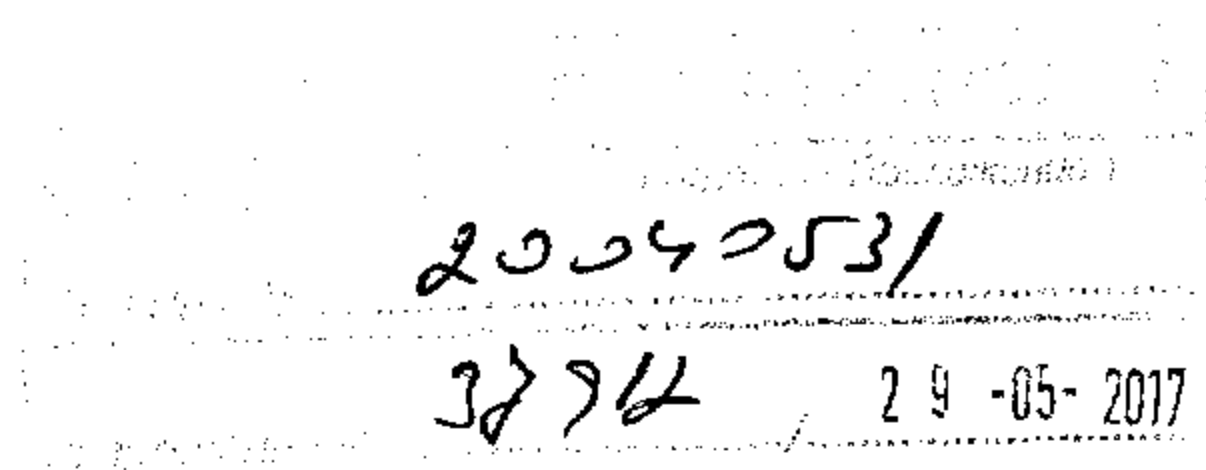


## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандизол 150 mg твърди капсули  
Kandizol 150 mg capsules, hard



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg флуконазол (*fluconazole*)  
Помощни вещества с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 146,15 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.  
Непрозрачни капсули с розово капаче и бяло тяло, съдържащи бял хомогенен прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

Кандизол е показан при **възрастни за лечение на:**

- Криптококов менингит (вж.точка 4.4)
- Кокцидиомикоза (вж.точка 4.4)
- Инвазивна кандидоза
- Кандидоза на лигавиците, включително орофарингеална, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична лигавично-кожна кандидоза
- Хронична атрофична кандидоза на устната кухина (протезно възпаление на устата) ако зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни
- Вагинална кандидоза, остра или рецидивираща, когато локалната терапия не е подходяща
- Кандидозен балантит, когато локалната терапия не е подходяща
- Дерматомикози, включващи *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и дермални инфекции с *candida*, когато е показана системна терапия
- *Tinea unguium* (онихомикоза), когато други средства не се считат за подходящи

За формата от **една капсула**, Кандизол е показан при възрастни за лечение на следните гъбични инфекции:

- Остра вагинална кандидоза, когато локалната терапия не е подходяща
- Кандиден баланит, когато локалната терапия не е подходяща

Лечението може да бъде назначено преди да се получат резултатите от микробиологичните изследвания и другите лабораторни проучвания: след това, когато резултатите са известни, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.



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

Кандизол е показан при **възрастни за профилактика** на:

- Рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив
- Рецидив на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти, инфектирани с HIV или такива, при които риска от рецидив е повишен
- За да се намали заболяемостта от рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно)
- Профилактика на кандидозни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като например пациенти със злокачествени хематологични заболявания, които получават химиотерапия или пациенти претърпяващи трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (вж. точка 5.1))

Кандизол е показан при новородени на термина, кърмачета, деца в ранна детска възраст, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Кандизол се използва за лечението на лигавични кандидози (орофарингеални или езофагеални), инвазивни кандидози, криптококов менингит и профилактика на инфекциите с *candida* при имунокомпроментирани пациенти. Кандизол може да бъде използван като поддържаща терапия за профилактика на рецидив на криптококов менингит, при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде назначено преди да се получат резултатите от микробиологичните изследвания и другите лабораторни проучвания: след това, когато резултатите са известни, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Дозировката зависи от вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане, трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неправилното лечение може да е причина за рецидив на инфекцията.

### *Възрастни*

| Показание    |  | Дозировка   | Продължителност на лечението   |
|--------------|--|---|--|
| Криптококоза | -Лечение на криптококов менингит                                 | Натоварваща доза:400 mg през първия ден<br>Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно | Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg |
|              | -Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов | 200 mg дневно   | Неопределена при дневна доза от 200 mg   |



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   | менингит при пациенти с висок риск от рецидив |  |   |
| Кокцидиомикоза                          |   | 200 mg до 400 mg   | От 11 до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит, може да се приложат 800 mg дневно                               |
| Инвазивна кандидоза                     |   | Натоварваща доза: 800 mg през първия ден<br>Последваща доза: 400 mg дневно                     | Обичайната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията |
| Лечение на кандидоза на лигавиците      | -Орофарингеална кандидоза                     | Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден<br>Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно | 7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеална кандидоза).<br>При пациенти със сериозно нарушен имунитет могат да са наложителни по-дълги периоди.      |
|   | -Езофагиална кандидоза                        | Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден<br>Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно | 14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагиална кандидоза).<br>При пациенти със сериозно нарушен имунитет могат да са наложителни по-дълги периоди.        |
|   | -Кандидурия                                   | 200 mg до 400 mg дневно  | 7 до 21 дни. При пациенти със сериозно нарушен имунитет могат да са наложителни по-дълги периоди.   |
|   | -Хронична атрофична кандидоза                 | 500 mg дневно  | 14 дни  |
|   | -Хронична кожно-лигавична кандидоза           | 50 mg до 100 mg дневно   | До 28 дни. В зависимост от тежестта на инфекцията и от подлежащото имунно увреждане може да се наложи по-дълъг период на лечение.                               |
| Предотвратяване на рецидив на лигавична | -Орофарингеална кандидоза                     | 100 до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично  | Неопределен период при пациенти с хронична  |



|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив   |   |  | имуносупресия   |
|  | -Езофагиална кандидоза  | 100 до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично  | Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия  |
| Генитална кандидоза  | -Остра вагинална кандидоза<br>-Кандидозен балантит  | 150 mg   | Еднократна доза   |
|  | -Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)          | 150 mg на всеки три дни – общо 3 дози (ден 1, 4 и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза | Поддържаща доза: 6 месеца   |
| Дерматомикози  | - <i>tinea pedis</i><br>- <i>tinea corporis</i><br>- <i>tinea cruris</i><br>- <i>candida</i> инфекции | 150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно   | 2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea pedis</i> може да продължи до 6 седмици   |
|  | - <i>tinea versicolor</i>   | 300 mg до 400 mg веднъж седмично   | 1 до 3 седмици  |
|  |   | 50 mg веднъж дневно  | 2 до 4 седмици  |
|  | - <i>Tinea unguium</i> (онихомикоза)  | 150 mg веднъж седмично   | До израстването на здрав нокът. Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и на краката става за 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежа може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. |
| Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения |   | 200 mg до 400 mg   | Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm <sup>3</sup>   |

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира спрямо бъбречната функция (вж. Бъбречно увреждане)



#### Бъбречно увреждане

Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, които получават многократни дози флуконазол, лечението започва с първоначална доза от 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната доза, дневната доза (според индикациите) се определя според следната таблица:

| Клирънс на креатинина (ml/min) | Процент от препоръчителната доза |
|--------------------------------|----------------------------------|
| > 50                           | 100%                             |
| ≤ 50 (без диализа)             | 50%                              |
| Хемодиализа                    | 100% след всяка диализа          |

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

Не трябва да се превишава максималната дневна доза от 400 mg.

Както при възрастните пациенти, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Кандизол се прилага като еднократна дневна доиза.

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

| Показание   | Дозировка   | Препоръки   |
|---|---|---|
| -Кандидоза за лигавиците  | Първоначална доза:<br>6 mg/kg<br>Последваща доза: 3 mg/kg<br>дневно | Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние |
| -Инвазивна кандидоза<br>-Криптококов менингит   | Доза: 6 до 12 mg/kg дневно  | В зависимост от тежестта на заболяването  |
| -Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви | Доза: 6 mg/kg дневно  | В зависимост от тежестта на заболяването  |
| -Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти  | Доза: 3 до 12 mg/kg дневно  | В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировка при възрастни)  |

#### Юноши (от 12 до 17 години)

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



Безопасността и ефективността при показанието за генитална кандидоза при педиатрична популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако е наложително лечение на генитална кандидоза при юноши (от 12 до 18 години), дозировката трябва да бъде както при възрастни.

#### *Новородени на термина (0 до 27 дни)*

Новородените отделят флуконазол бавно. Фармакокинетичните данни, подкрепящи тази дозировка са малко (вж.точка 5.2).

| Възрастова група                       | Дозировка  | Препоръки   |
|--|--|---|
| Новородени на термин (0 до 14 дни)     | Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа | Да не се превишава максималната доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа |
| Новородени на термин (от 15 до 27 дни) | Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа | Да не се превишава максималната доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа |

### 4.3 Противопоказания

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

Въз основа на данните от проучване на взаимодействия при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти приемащи Кандизол като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4, като цизаприн, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин, е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Tinea capitis*

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

#### Криптококоза

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

#### Дълбоки ендемични микози

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

#### Бъбречна система

Кандизол трябва да се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция (вж.точка 4.2).

#### Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазолът причинява надбъбречна недостатъчност и това, макар и рядко, може да се наблюдава и при флуконазол.



Надбъбречната недостатъчност, свързана с едновременно лечение с преднизон, е описана в точка 4.5.

#### Хепатобилиарна система

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

В редки случаи при лечение с флуконазол се наблюдават прояви на тежки чернодробни увреждания, включително смъртни случаи, предимно при пациенти с тежко основно заболяване.

В тези случаи на свързана с флуконазол хепатотоксичност, включително смъртни случаи, не е отбелязана никаква видима връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Проявите на хепатотоксичност при лечение с флуконазол обикновено са обратими след прекъсване на терапията.

Пациенти, при които настъпват промени в чернодробните ензимни тестове по време на лечение с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания. Лечението с флуконазол трябва да се прекрати при поява на клинични белези или симптоми на чернодробно заболяване, които могат да се дължат на лекарствения продукт.

#### Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол, са били свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. В много редки случаи при пациенти, приемащи флуконазол се наблюдава удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* (вентрикуларна аритмия).

Тези съобщения включват тежко болни пациенти с множество утежняващи рискови фактори като морфологични сърдечни заболявания, електролитни аномалии и съпътстваща терапия, които могат да допринесат за удължаване на QT интервала.

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

#### Халофатрин

Халофатрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофатрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Дерматологични реакции

В редки случаи, при лечение с флуконазол са наблюдавани развитие на ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермолиза. Пациенти със СПИН са по-предразположени към развитие на тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако по време на лечение с флуконазол на повърхностна гъбична инфекция се появи обрив, който може да се дължи на флуконазол, следва терапията да се преустанови. Ако при пациенти, лекувани за инвазивни /системни микози се появи обрив, който може да се дължи на флуконазол, те трябва да бъдат проследявани внимателно и ако се развият булозни лезии или *erythema multiforme*, терапията трябва да се преустанови.

#### Свръхчувствителност

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

#### Цитохром P450

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





#### Терфенадин

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

#### Помощни вещества

Лекарственият продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременната употреба със следните лекарствени продукти е противопоказана

#### Цизаприд

Има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително *torsades de pointes*, при пациенти, на които са прилагани флуконазол и цизаприд едновременно. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно, води до значимо повишение на плазмените нива на цизаприд и удължаване на QT интервала. Приложението на цизаприд при пациенти приемащи флуконазол е противопоказно (вж.точка 4.3).

#### Терфенадин

Поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc – интервала, при пациенти приемащи азолови антимиотици заедно с терфенадин са проведени проучвания върху тези взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QTc интервала. В друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 mg до 800 mg флуконазол е установено, че флуконазол приложен в дози равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на терфенадин, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на флуконазол в дози, равни или по-високи от 400 mg с терфенадин е противопоказно (вж.точка 4.3). Едновременното приложение на флуконазол, в дози по-ниски от 400 mg дневно, с терфенадин трябва внимателно да се мониторира.

#### Астемизол

Едновременното приложение на флуконазол с астемизол може да понижи клирънса на астемизол. В резултат на повишаване на серумните концентрации на астемизол може да се удължи QT интервала и да се наблюдават на редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказно (вж.точка 4.3).

#### Пимозид

Въпреки че не е проучено *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с пимозид може да доведе до инхибиране на метаболизма на пимозид. Повишените плазмени концентрации на пимозид могат да доведат до удължаване на QT интервала и в редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказно (вж.точка 4.3).

#### Хинидин

Въпреки че не е проучено *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказно (вж.точка 4.3).

#### Еритромицин

Едновременното приложение на флуконазол с еритромицин може да доведе до повишаване риска от кардиотоксичност (удължаване на QT и *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказно (вж.точка 4.3).



Едновременната приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва

#### Халофантрин

Флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране на CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и халофантрин може да доведе до повишаване риска от кардиотоксичност (удължаване на QT и *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение, което изисква повишено внимание:

Амиодарон: едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да удължи QT интервала. Необходимо е повишено внимание, ако се налага едновременно приложение на флуконазол и амиодарон, особено с флуконазол във висока доза (800 mg).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага предпазни мерки и адаптиране на дозата

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

#### Рифампицин

Едновременната употреба на флуконазол и рифампицин води до намаляване с 25% на площта под кривата (AUC) и скъсяване на времето на полуелиминирание на флуконазол с 20%. При пациенти, които получават рифампицин и флуконазол едновременно, се налага увеличаване на дозата на флуконазол.

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

#### Хидрохлоротиазид

Във фармакокинетично проучване за взаимодействия едновременното приложение на многократни дози хидрохлоротиазид при здрави доброволци, приемащи флуконазол, води до повишаване на плазмените концентрации на флуконазол с 40%. Ефект от тази величина не би трябвало да налага промяна в дозовия режим на флуконазол при лица, приемащи едновременно диуретици.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Флуконазол е също инхибитор и на изоензим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизирани от CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и мониториране на пациентите. Ефектът на ензимното инхибиране на флуконазол продължава 4-5 дни след спиране на лечението с флуконазол, поради дългия полуживот на флуконазола (вж. точка 4.3).

#### Алфентанил

При едновременното лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци, стойността на AUC<sub>10</sub> на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Това може да наложи адаптиране на дозата на алфентанил.



#### Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол повишава ефекта на амитриптилин и нортриптилин. 5- нортриптилин и/или S-амитриптилин могат да бъдат измервани в началото на комбинираната терапия и след една седмица. Дозата на амитриптилин/нортриптилин трябва да се адаптира, ако е необходимо.

#### Амфотерицин Б

Едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имуносупресирани мишки показва следното: малък адитивен антимикотичен ефект при системна инфекция с *C.albicans*, липса на взаимодействие при интракраниална инфекция с *Cryptococcus neoformans* и антагонизъм между двете лекарства при системна инфекция с *Aspergillus fumigatus*. Клиничната значимост на резултатите от това проучване не е известна.

#### Антикоагуланти

При постмаркетинговия опит, както и при другите азолови антимикотични средства, са получени съобщения за кървене (суфузии, епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена) свързани с удължаване на протромбиновото време при пациенти приемащи едновременно флуконазол и варфарин. При пациенти приемащи кумаринов тип антикоагуланти, успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано.

#### Бензодиазепини (краткодействащи)

След перорално приложение на мидазолам флуконазол води до увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Този ефект върху мидазолам е по-изразен след перорален прием на флуконазол, отколкото при интравенозно приложение на флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.

#### Карбамазепин

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

#### Калциеви антагонисти

Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на калциевите антагонисти. Препоръчително е често мониториране на нежеланите лекарствени реакции.

#### Целекоксиб

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

#### Циклофосфамид

Комбинирана терапия с циклофосфамид и флуконазол води до повишение на билирубина и креатинина в серума. Комбинацията може да се използва, като се има предвид рискът от повишен серумен билирубин и креатинин.

#### Фентанил

Съобщен е един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. При здрави доброволци е установено, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил, т.е. води до увеличаване концентрацията на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Може да наложи корекции на дозата на фентанил.



#### HMG-CoA редуктазни инхибитори

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е необходима комбинирана терапия, пациента трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и трябва да се мониторира креатинкиназата. Приема на HMG-CoA редуктазни инхибитори трябва да бъде спряна при значимо увеличение на креатинкиназата или се диагностицира или предполага миопатия/ рабдомиолиза.

#### Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

##### Циклоспорин

Флуконазол покачва значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. При едновременно лечение с дневна доза 200 mg флуконазол и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано покачване концентрацията на циклоспорин до 1,8 пъти. Препоръчва се мониториране на плазмената концентрация на циклоспорин при пациенти, приемащи флуконазол и съответно корекция на дозата на циклоспорин.

##### Еверолимус

Флуконазол може да повиши серумните концентрации на еверолимус чрез инхибиране на CYP3A4.

##### Сиролимус

Флуконазол повишава плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране на метаболизма на сиролимус чрез CYP3A4 и Р-гликопротеин. Тази комбинация може да се използва, като се редуцира дозата на сиролимус отчитайки съотношението ефект /концентрация.

##### Такролимус

Има съобщения за взаимодействия при едновременно приложение на флуконазол с такролимус, което води до повишаване на серумните концентрации на такролимус до 5 пъти. Има съобщения за нефротоксичност при пациенти, при които флуконазол е прилаган едновременно с такролимус. Пациентите, които приемат едновременно флуконазол и такролимус, трябва да се наблюдават внимателно и дозата на перорално приемания такролимус да се редуцира (намали) в зависимост от серумните му концентрации.

##### Лосартан

Флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговия активен метаболит (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин -II-рецепторен антагонизъм. Поради това, пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

##### Метадон

Флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да се наложи адаптиране на дозата на метадон.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства

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

Въпреки, че не е специфично проучен, флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на други НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9 (напр. напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчва се често наблюдение на нежеланите лекарствени реакции и токсичност свързани с НСПВС. Може да е необходимо да се адаптира дозата на НСПВС.



#### Фенитоин

Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC<sub>24</sub> на фенитоин с 75% и на C<sub>max</sub> с 128%. За да се избегне фенитоинова токсичност, при едновременното приложение, серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира.

#### Преднизон

Има съобщение за един случай при чернодробно трансплантиран пациент, лекуван с преднизон, който развива оста бъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на флуконазол увеличава активността на CYP3A4, което повишава метаболизма на преднизон. Пациентите на продължително лечение с флуконазол и преднизон трябва да бъдат внимателно проследявани за недостатъчност на надбъбречната кора при спиране на флуконазол.

#### Рифабутин

Флуконазол повишава серумните концентрации на рифабутин с до 80%. Има съобщения за увеит при пациенти, при които флуконазол и рифабутин са прилагани едновременно. Пациентите, които получават флуконазол и рифабутин едновременно, трябва да се наблюдават внимателно и да се имат предвид симптомите на токсичност от рифабутин.

#### Саквинавир

Флуконазол повишава AUC и C<sub>max</sub> на саквинавир, съответно с около 50% и 55%, поради инхибиране чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Може да е необходимо адаптиране дозата на саквинавир.

#### Сулфанилурейни лекарствени продукти

При здрави доброволци е установено, че при съвместен прием с флуконазол, се удължава времето на полуелиминиране на пероралните сулфанилурейни лекарства (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). При едновременно приложение се препоръчва често мониториране на кръвната захар, особено при пациенти с диабет и съответно коригиране на дозата на сулфанилурейните лекарствени продукти.

#### Теофилин

При плацебо контролирано проучване за лекарствени взаимодействия, употребата на флуконазол в доза 200 mg за 14 дни води до намаляване на средния плазмен клирънс на теофилин с 18%. Пациенти, които получават големи дози теофилин или при които има висок риск от теофилинова интоксикация, трябва да се наблюдават за развитието на симптоми на теофилиново отравяне докато получават и флуконазол; при възникване на такива симптоми съответно терапията трябва да се коригира.

#### Винка алкалоиди

Въпреки, че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (напр. винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект по отношение на CYP3A4.

#### Витамин А

Има съобщение при един пациент, приемащ комбинирана терапия с киселинната форма на витамин А и флуконазол, при който са възникнали нежелани лекарствени реакции, свързани с ЦНС под формата на церебрален псевдотумор, които са отзвучали при спиране на лечението с флуконазол.

#### Вориконазол

Едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg на 24 часа за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на AUC и C<sub>max</sub> на вориконазол средно с 57% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено



какво намаляване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

#### Зидовудин

Флуконазол повишава AUC и  $C_{max}$  на зидовудин с 84% и 74% съответно, поради приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотът на зидовудин е удължен с приблизително 128% при комбинирана терапия с флуконазол. Пациенти, които получават тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани със зидовудин. Може да се обмисли намаляване на дозата на зидовудин.

#### Азитромицин

В открито рандомизирано тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на единична перорална доза азитромицин 1200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза флуконазол 800 mg, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетиката на азитромицин. Не е установено значимо взаимодействие между флуконазол и азитромицин.

#### Перорални контрацептиви

Проведени са две фармакокинетични проучвания с пациентки, приемащи комбинирани перорални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са установени значими ефекти върху нивото на нито един от хормоните при доза на флуконазол 50 mg дневно, докато при дневна доза на флуконазол 200 mg площите под кривата на етинилестрадиол и левоноргестрел са увеличени съответно с 40% и 24%. Следователно не може да се очаква многократно прилагания в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

#### Ивакафтор

Едновременното приложение с ивакафтор, потенциатор на трансмембрания регулаторен белтък, наречен CFTR-протеин повишава 3 пъти експозицията на ивакафтор и 1,9 пъти експозицията на хидроксиметил-ивакафтор (M1). Препоръчва се намаляване на дозата на ивакафтор до 150 mg веднъж дневно, при пациенти приемащи едновременно умерени CYP3A4 инхибитори, като флуконазол и еритромицин.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Едно обсервационно проучване показва наличие на увеличен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първото тримесечие.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на бедрената и лъчево-раменната кости) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три или повече месеца с високи дози (400-800 mg /дневно) флуконазол за кокцидиомикоза. Връзката между употребата на флуконазол и тези събития не е ясна.

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

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол в стандартни дози за кратковременни лечения, освен ако не е абсолютно необходимо.

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол във висока доза и/или с удължена схема, освен при потенциални животозастрашаващи инфекции.



#### Кърмене

Флуконазол се секретира в майчиното мляко в концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко.

Кърменето не се препоръчва при прием на многократни или високи дози флуконазол.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефекта на Кандизол върху способността за шофиране или работа машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж.точка 4.8) по време на лечението с Кандизол и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако проявят някои от тези симптоми.

Опитът с флуконазол показва, че лечението с него не повлиява способността на пациентите за шофиране или работа машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите нежелани лекарствени реакции ( $>1/10$ ), за които се съобщава са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), много редки ( $<1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| Системно-органен клас                  | Чести  | Нечести  | Редки   |
|--|--|--|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Анемия   | Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения                              |
| Нарушения на имунната система          |  |  | Анафилаксия   |
| Нарушения на метаболизма и храненето   |  | Понижен апетит                                       | Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия                                  |
| Психични нарушения                     |  | Сомнолентност, безсъние                              |   |
| Нарушения на нервната система          | Главоболие                                   | Припадъци, парестезия, замайване, нарушения на вкуса | Тремор  |
| Нарушения на ухото и лабиринта         |  | Световъртеж  |   |
| Сърдечни нарушения                     |  |  | <i>Torsade de pointes</i> (виж точка 4.4), удължаване на QT интервала (виж точка 4.4) |
| Стомашно-чревни нарушения              | Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене | Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата   |   |



|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b>                                       | Повишение на аминин аминотрансферазата (вж.точка 4.4), повишение на аспатат аминотрансферазата (вж.точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж.точка 4.4) | Холестаза (вж.точка 4.4), жълтеница (вж.точка 4.4), повишен билирубин (вж.точка 4.4)       | Чернодробна недостатъчност (вж.точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж.точка 4.4), хепатит (вж.точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж.точка 4.4)   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          | Обрив (вж.точка 4.4)  | Лекарствен обрив (вж.точка 4.4), уртикария (вж.точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване | Токсична епидермална некролиза (вж.точка 4.4), синдром на Stevens–Johnson (вж.точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж.точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |   | Миалгия  |   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |   | Умора, неразположение, астения, треска   |   |

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8  
Тел. +359 2 8903555  
ел. поща: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg)  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол, които са свързани с халюцинации и параноидно поведение.

В случай на предозиране, на пациента се прилага поддържащо и симптоматично лечение със стомашна промивка, ако е необходимо.





Тъй като в голяма степен флуконазол се отделя с урината, предизвикване на обилна диуреза увеличава елиминирането му. Хемодиализа с продължителност 3 часа намалява плазмените нива с приблизително 50 %.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимикотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимикотичната активност на флуконазол. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

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

#### In vitro чувствителност

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

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

#### Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp.. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка между AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

#### Механизъм/ми на резистентност

*Candida* spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимикотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

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



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

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

| Антимикотик | Видово свързани гранични стойности (S≤/R>) |                         |                       |                             |                           | Невидово свързани гранични стойности <sup>A</sup> (S≤/R>) |
|-------------|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---|
|             | <i>Candida albicans</i>                    | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |   |
| Флуконазол  | 2/4  | IE                      | -                     | 2/4                         | 2/4                       | 2/4   |

S = Чувствителен, R = Резистентен

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

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са сходни след интравенозно или перорално приложение.

### Абсорбция

След перорално приложение флуконазол се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90% от концентрациите, които се достигат след интравенозно въвеждане. Абсорбцията от гастроинтестиналния тракт не се повлиява при едновременно прием с храна.

Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0,5 и 1,5 часа след приема. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4-5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, позволява достигане на 90% от равновесните плазмени концентрации на втория ден след началото на лечението.

### Разпределение

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

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



Високи концентрации в кожата, превишаващи серумната, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Флуконазол кумулира в стратум корнеум. При доза 50 mg дневно, концентрацията на флуконазол след 12 дни е 73 µg/g и седем дни след прекратяване на лечението е все още 5,8 µg/g. При доза 150 mg веднъж седмично, концентрациите на флуконазол в стратум корнеум на седмия ден са 23,4 µg/g и съответно седем дни след втората доза са все още 7,1 µg/g.

Концентрацията на флуконазол в ноктите след 4 месеца лечение, при доза 150 mg веднъж седмично, е съответно 4,05 µg/g при здрави и 1,8 µg/g при болни нокти. Концентрации на флуконазол се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

#### Биотрансформация

Флуконазол се метаболизира в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

#### Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообращението.

Дългият елиминационен полуживот създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза, а за лечение на останалите микози – с еднократен дневен и еднократен седмичен прием на лекарството.

#### Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) времето на полуживот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

#### Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациента в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и 1 проучване при недоносени новородени. Данните от едно от тях не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средният плазмен елиминационен полуживот е варирал между 15 и 18 часа, а обема на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на елиминационния полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с елиминационния полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение в тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола.

Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата (mcg.h/ml) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 – 734) на седмия и е намаляла средно до



360 (от 167 до 566) на тринадесетия ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1183 (от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (от 510 до 2130) на седмия и 1328 (от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

#### Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст > 65 години, получаващи еднократна перорална доза от 50 mg флуконазол. Десет от тези пациенти са получавали съпътстваща терапия с диуретици. Стойността на  $C_{max}$  е била 1,54 µg/ml и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml, а средният терминален полуживот - 46,2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните стойности, съобщавани при здрави млади мъже-доброволци. Едновременното приложение на диуретици не е променило сигнификантно AUC или  $C_{max}$ . В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство екскретирано с урината (0 – 24 ч., 22%) и изчисления бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в напреднала възраст, общо са по-ниски от тези при по-млади доброволци. Следователно, промяната в елиминирането на флуконазол при пациенти в старческа възраст изглежда е свързана с намалената бъбречна функция, характерна за тази група.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

#### Карциногенеза

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

#### Мутагенеза

Флуконазол, с или без метаболитно активиране, е показал отрицателни резултати в тестове за мутагенност при 4 щама от *Salmonella typhimurium* и в миши лимфом L5178Y система. Цитогенетични проучвания *in vivo* (клетки от миши костен мозък след перорален прием на флуконазол) и *in vitro* (лимфоцити от хора изложени на флуконазол при доза 1000 µg/ml) не показват данни за хромозомни мутации.

#### Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 µg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дози от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени лекувани с флуконазол не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулната обвивка

Азорубин (E122)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC/AL блистер.

Един блистер съдържа 1, 2 или 3 броя капсули.

Един блистер се опакова в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

НОВЕЛ ФАРМА ЕООД

Околовръстен път № 36

София 1415, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20040531

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

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2004 г.

Дата на подновяване: 04 февруари 2010 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2017

