

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. №

20230061/62/63/67

Разрешение №

BG/MA/MP

65-608-11

31-05-2024

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунголон 50 mg твърди капсули
Fungolon 50 mg hard capsules

Фунголон 100 mg твърди капсули
Fungolon 100 mg hard capsules

Фунголон 150 mg твърди капсули
Fungolon 150 mg hard capsules

Фунголон 200 mg твърди капсули
Fungolon 200 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фунголон 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg флуконазол (fluconazole).

Помощно вещество с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 47 mg лактоза монохидрат.

Фунголон 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg флуконазол (fluconazole).

Помощно вещество с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 94 mg лактоза монохидрат.

Фунголон 150 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg флуконазол (fluconazole).

Помощно вещество с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 141 mg лактоза монохидрат.

Фунголон 200 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg флуконазол (fluconazole).

Помощно вещество с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 188 mg лактоза монохидрат и 0,090 mg азорубин (E122).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Фунголон 50 mg твърди капсули

Желатинови капсули без означения, приблизително 14 mm, със светлосиньо непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло.

Фунголон 100 mg твърди капсули

Желатинови капсули без означения, приблизително 18 mm, със синьо непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло.



Фунголон 150 mg твърди капсули

Желатинови капсули без означения, приблизително 19 mm, със светлосиньо непрозрачно капаче и светлосиньо непрозрачно тяло.

Фунголон 200 mg твърди капсули

Желатинови капсули без означения, приблизително 22 mm, с лилаво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Флуконазол е показан при възрастни за лечение на:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4);
- Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4);
- Инвазивна кандидоза;
- Кандидоза на лигавиците, вкл. орофарингеална, езофагеална, кандидурия и хронична мукокутанна кандидоза.
- Хронична орална атрофична кандидоза (възпаление на устната кухина при носене на протези, soor), ако зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни;
- Вагинална кандидоза, остра и рекурентна, когато локалното лечение не е подходящо;
- Кандидозни баланити, когато локалното лечение не е подходящо.
- Дерматомикози, вкл. *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна инфекция с *Candida*, когато е предписано системно лечение.
- *Tinea unguinum* (онихомикоза), когато се счита, че други антимиотици не са подходящи.

Флуконазол 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*, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно);
- Профилактика на кандидозни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (пациенти с хематологични малигнени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

Флуконазол е показан при доносени новородени, бебета, кърмачета, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Флуконазол се прилага за лечение на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококов менингит и за профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Флуконазол може да се прилага като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидиви на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да започне преди да са известни резултатите от микологичните посеви и другите лабораторни изследвания. След получаване на резултатите, ако е необходимо, антиинфекциозната терапия трябва да се коригира.

Официалните ръководства за правилно прилагане на антимиотици трябва да се спазват



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се определя въз основа на вида и тежестта на гъбичната инфекция. Лечението на инфекции, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните показатели и лабораторните резултати покажат отзвучаване на активната микотична инфекция. Неадекватният курс на лечение може да доведе до рецидив на активната инфекция.

Възрастни

Показание		Дозировка	Продължителност на лечението
Криптококоза	Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg веднъж дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции дневната доза може да бъде повишена до 800 mg.
	Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив	200 mg веднъж дневно	Дневна доза от 200 mg за неопределено време
Кокцидиоидомикоза		200 до 400 mg веднъж дневно	От 11 до 24 месеца или по-дълго в зависимост от отговора на пациента. При някои инфекции, особено при менингит, може да се приложи дневна доза от 800 mg.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза: 800 mg през първия ден Последваща доза: 400 mg веднъж дневно	По принцип се препоръчва продължителността на терапията за кандидемия да продължи 2 седмици след първата негативна хемокултура и отзвучаване на признаците и симптомите за кандидемия.
Лечение на кандидоза на лигавиците	Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg веднъж дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза) По-дълги периоди може да се приложат при пациенти със сериозно нарушен имунитет.



	Езофагеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg веднъж дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза) По-дълги периоди може да се приложат при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	Кандидурия	200 mg до 400 mg веднъж дневно	7 до 21 дни По-дълги периоди може да се приложат при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	Хронична атрофична кандидоза	50 mg веднъж дневно	14 дни
	Хронична мукокутанна кандидоза	50 mg до 100 mg веднъж дневно	До 28 дни. Може да се приложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.
Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	Орофарингеална кандидоза	100 mg до 200 mg веднъж дневно или 200 mg три пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	Езофагеална кандидоза	100 mg до 200 mg веднъж дневно или 200 mg три пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	Остра вагинална кандидоза Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода в година)	150 mg на всеки три дни за общо 3 дози (ден 1, 4 и 7) последвано от поддържаща доза 150 mg веднъж седмично	Поддържаща доза: 6 месеца
Дерматомикози	<i>tinea pedis</i> , <i>tinea corporis</i> , <i>tinea cruris</i> , кандида 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> (онихомикози)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израсне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на ръцете и на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и съответно 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите понякога остават деформирани.
Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg веднъж дневно	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяване, след като неутрофилите се покачат над 1 000 клетки за mm ³ .

Специални популации

Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

Флуконазол се екскретира предимно с урината като непроменено активно вещество. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти (вкл. педиатрична популация) с увредена бъбречна функция и необходимост от многократно приложение на флуконазол, първоначалната доза трябва да е от 50 mg до 400 mg, основана на препоръчителната дневна доза според показанието. След тази начална натоварваща доза дневната доза (според показанието) се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчителната доза
>50	100%
<50 (без хемодиализа)	50%
Хемодиализа	100% след всяка диализа

Пациентите на постоянна диализа трябва да приемат 100% от препоръчителната доза след всяка диализа; през дните свободни от диализа пациентите трябва да приемат редуцирана доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане данните са ограничени, поради което флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).



Педиатрична популация

При педиатричната популация максималната дневна доза не трябва да надвишава 400 mg.

Продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор, както при подобни инфекции у възрастни пациенти. Флуконазол се прилага като еднократна дневна доза.

При педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозировката при „Бъбречно увреждане“.

Фармакокинетиката на флуконазол не е изследвана при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност (за „доносени новородени“, при които често се наблюдава предимно бъбречна незрялост моля вижте по-долу).

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

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

Юноши (от 12 до 17 години):

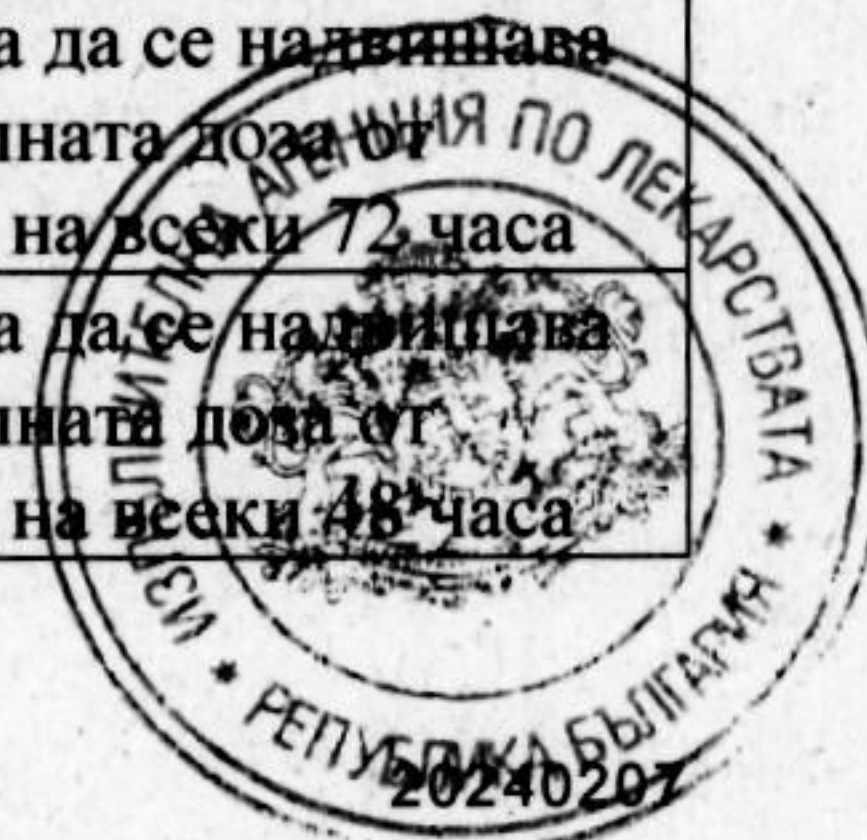
В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че при деца клирънсът на флуконазол е по-висок, отколкото при възрастни. Доза от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на 3, 6 и 12 mg/kg при деца, за постигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефикасността при показанието генитална кандидоза при педиатричната популация не са установени. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението на генитална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата като при възрастни.

Доносени новородени (0 до 27 дни)

Новородените екскретират флуконазол бавно. При доносени новородени съществуват известни фармакокинетични данни в подкрепа на режима на дозиране, представен по-долу (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Доносени новородени (от 0 до 14 дни)	Същата дозировка в mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не трябва да се надвишава максималната доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Доносени новородени (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка в mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не трябва да се надвишава максималната доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа



Начин на приложение

Фунголон се приема перорално или чрез интравенозна инфузия; начинът на приложение зависи от клиничното състояние на пациента. При преминаване от интравенозно към перорално приложение или обратно, не е необходимо да се променя дневната доза.

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма и дозова форма според възрастта, теглото и дозата. Капсулната лекарствена форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и малки деца. Предлагат се перорални течни форми на флуконазол, които са по-подходящи за тази популация.

Капсулите трябва да се поглъщат цели, независимо от приема на храна.

4.3. Противопоказания

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

Едновременното приложение с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол като многократна доза от 400 mg дневно или по-висока, на база на резултатите от проучване на взаимодействията при многократно приложение. Едновременното приложение на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. също 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 флуконазол не бива да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

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

Дълбока ендемична микоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечение на други форми на ендемична микоза, като паракокцидиомикоза, кожно-лимфна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, поради което не може да се предложи подходящ дозов режим.

Бъбречна система

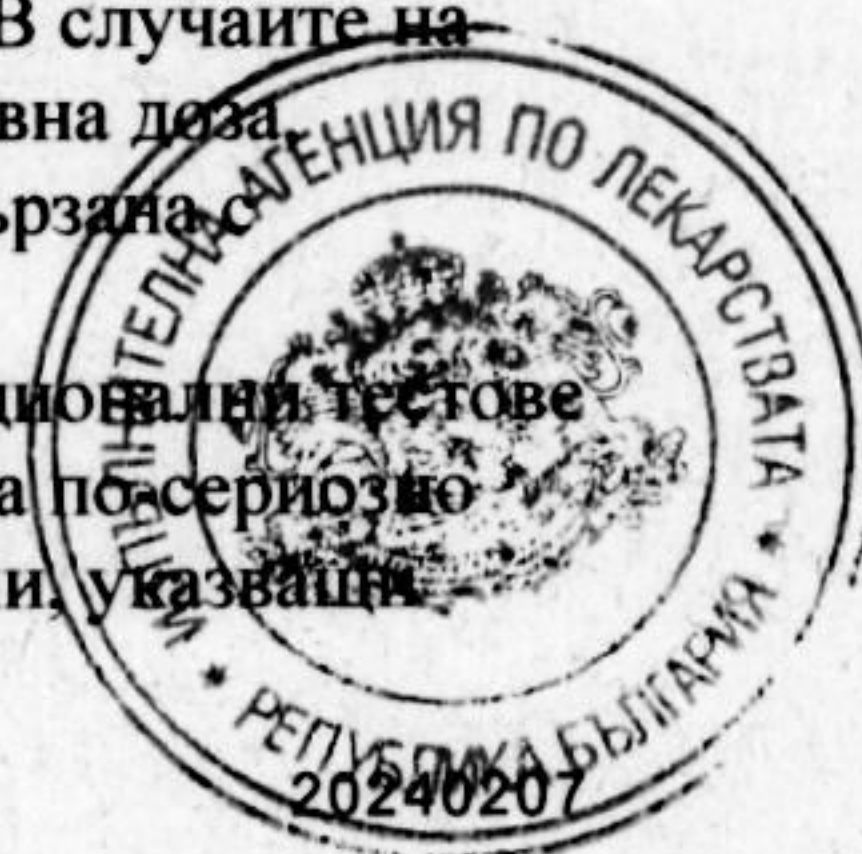
Флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с бъбречна дисфункция (вж. точка 4.2).

Хепатобилиарна система

Флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с чернодробна дисфункция.

Флуконазол се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптоми, указващи



сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол, се свързват с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. Флуконазол предизвиква удължаване на QT чрез инхибиране на потока на йоните през бавните калиеви канали (I_{Kr}). Удължаването на QT, причинено от други лекарствени продукти (като амиодарон), може да бъде увеличено посредством инхибиране на цитохром P450 (CYP) 3A4. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи флуконазол. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, които може да са допринасящи фактори. Пациентите с хипокалиемия и изявена сърдечна недостатъчност са с повишен риск от поява на животозастрашаващи камерни аритмии и *torsades de pointes*.

Флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното приложение 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).

Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност и това в редки случаи би могло да се отнася и за флуконазол.

Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизон е описана в точка 4.5.

Халофантрин

Известно е, че халофантрин удължава QT интервала в препоръчителните терапевтични дози и е субстрат за CYP3A4, поради което едновременното използване на халофантрин с флуконазол не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати при поява на булозни лезии или еритема мултиформе.

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Свръхчувствителност

В редки случаи е наблюдавана анафилаксия (вж. точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на CYP2C19. Пациентите, лекувани с флуконазол, които приемат едновременно лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, метаболизиращи се чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат проследявани (вж. точка 4.5).



Терфенадин

Едновременното приложение на флуконазол в дневни дози, по-ниски от 400 mg, с терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точки 4.3 и 4.5).

Кандидоза

Проучванията показват повишено разпространение на инфекциите с видове *Candida*, различни от *C. albicans*. Те често са естествено резистентни (напр. *C. krusei* и *C. auris*) или показват намалена чувствителност към флуконазол (*C. glabrata*). При такива инфекции може да е необходима алтернативна антимикотична терапия след неуспешно лечение. Поради това предписващите лекари се съветват да вземат предвид разпространението на резистентност към флуконазол при различните видове *Candida*.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Фунголон 200 mg капсули

Азорубин (E122)

Може да предизвика алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба със следните други лекарствени продукти е противопоказана:

Цизаприд: има съобщения за сърдечно-съдови събития, включително *torsades de pointes*, при пациенти, на които са прилагани едновременно флуконазол и цизаприд. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до сигнификантно повишение на плазмените концентрации на цизаприд и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: поради сериозни сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc интервала при пациенти, приемащи азолови антимикотици 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 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 противопоказано (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 повишените плазмени концентрации на астемизол могат да доведат до удължаване на QT интервала и в редки случаи до *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пимозид: въпреки че не е проучено *in vitro* и *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 до *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и пимозид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Приложението на хинидин се свързва с удължаване на QT интервала и в редки случаи до *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол с еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsades de pointes*) и следователно от внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременно приложение на следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмената концентрация на халофантрин поради инхибиране на CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол с халофантрин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsades de pointes*) и следователно от внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, при която се изисква повишено внимание:

Амиодарон: Едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да доведе до удължаване на QT интервала. Ето защо, се изисква повишено внимание, когато двете лекарства се комбинират, особено при висока доза флуконазол (800 mg).

Едновременното прилагане на следните лекарствени продукти изисква предприемане на предпазни мерки и коригиране на дозата

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

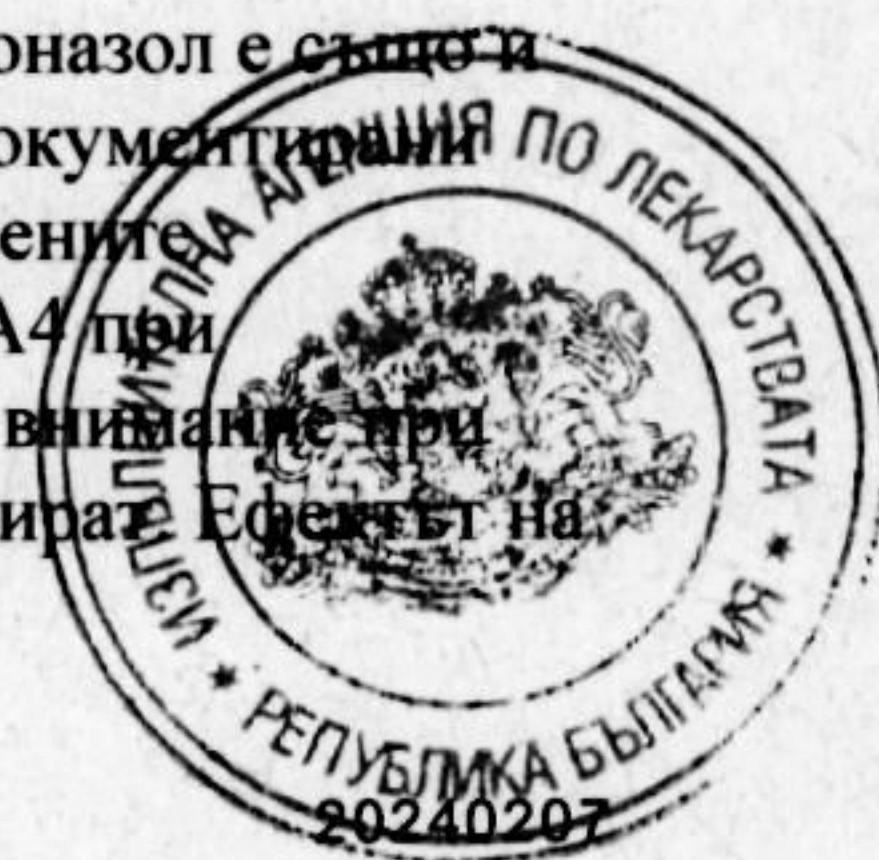
Рифампицин: едновременното приложение на флуконазол и рифампицин води до намаляване на площта под кривата с 25% и скъсяване на полуживота на флуконазол с 20%. При пациенти, които приемат едновременно рифампицин и флуконазол, трябва да се обмисли повишаване на дозата на флуконазол.

Проучвания на взаимодействията показват, че когато перорален флуконазол се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костномозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Хидрохлоротиазид: във фармакокинетично проучване за взаимодействие, при едновременно многократно приложение на хидрохлоротиазид на здрави доброволци, приемащи флуконазол, плазмената концентрация на флуконазол се повишава с 40%. При пациенти, приемащи съпътстваща терапия с диуретици, ефект от такава величина не изисква промяна в дозировката на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е умерен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също и мощен инхибитор на CYP2C19 изоензим. В допълнение към наблюдаваните/документирани взаимодействия, споменати по-долу, съществува риск от повишаване на плазмените концентрации на други вещества, които се метаболизират от CYP2C9 и CYP3A4 при едновременното им приложение с флуконазол. Ето защо се изисква повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторираат. Ефектът на



ензимно инхибиране на флуконазол продължава 4-5 дни след прекратяване на лечението с флуконазол поради дългия полуживот на флуконазол (вж. точка 4.3).

Аброцитиниб: флуконазол (инхибитор на CYP2C19, 2C9, 3A4) повишава експозицията на всички фармакологично активни вещества на аброцитиниб след метаболизирането му със 155%. Ако се прилага едновременно с флуконазол, дозата на аброцитиниб трябва да се адаптира, както е указано в продуктова информация за аброцитиниб.

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Може да е необходимо 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 В: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин В при инфектирани нормални и имunosупресирани мишки показва следните резултати: малък адитивен антимиотичен 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, получени от тези проучвания, не е известна.

Антикоагуланти: при постмаркетинговия опит, както и при другите азолови антимиотични 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип или индандионов антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагуланта.

Бензодиазепини (краткодействащи), т.е. мидазолам, триаолоам: След перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триаолоам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триаолоам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триаолоам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли понижаване на бензодиазепиновата доза, 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 развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи адаптиране на дозата на карбамазепин в зависимост от съотношението на измерените концентрация/ефект.

Калциеви антагонисти: някои калциеви антагонисти (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизират чрез CYP3A4. Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на калциевите антагонисти. Препоръчително е често мониториране за нежелани лекарствени реакции.



Целекоксиб: по време на едновременното приложение на флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg) C_{max} и AUC на целекоксиб се повишават 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 за интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е доказано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат 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 (намален чернодробен метаболизъм на статините). Ако е необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза, и креатинкиназата трябва да се мониторира. HMG-CoA редуктазните инхибитори трябва да се прекратят, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатинкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза. Може да са необходими по-ниски дози HMG-CoA редуктазни инхибитори, както е указано в информацията за предписване на статини.

Ибрутиниб: умерените инхибитори на CYP3A4, като флуконазол, повишават плазмените концентрации на ибрутиниб и могат да повишат риска от токсичност. Ако такава комбинация не може да бъде избегната, дозата на ибрутиниб трябва да се понижи на 280 mg веднъж дневно (две капсули) за времето на приложение на инхибитора и да се осигури стриктно клинично проследяване.

Ивакафтор (самостоятелно или в комбинация с лекарства от същия терапевтичен клас): едновременното приложение с ивакафтор – потенциатор на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), повишава 3 пъти експозицията на ивакафтор и 1,9 пъти експозицията на хидроксиметил-ивакафтор (M1). Препоръчва се понижаване на дозата на ивакафтор (самостоятелно или в комбинация) както е указано в продуктова информация за ивакафтор (самостоятелно или в комбинация).

Олапариб: умерените инхибитори на CYP3A4 като флуконазол повишават плазмените концентрации на олапариб; съпътстващата им употреба не се препоръчва. Ако комбинирането им не може да се избегне, дозата олапариб да бъде ограничена до 200 mg два пъти дневно.

Имуносупресори (циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. При едновременно лечение с 200 mg флуконазол дневно и циклоспорин 2,7 mg/kg дневно се наблюдава повишаване на AUC на циклоспорин 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се понижи дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки че няма *in vivo* и *in vitro* проучвания флуконазол може да повиши плазмената концентрация 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 адаптира дозата на сиролимус в зависимост от съотношението на измерените ефект/концентрация.

Такролимус: флуконазол може да повиши до 5 пъти плазмените концентрации на перорално приемания такролимус поради инхибиране на метаболизма на такролимус чрез CYP3A4 в червата. Няма наблюдавани значими фармакокинетични промени, когато такролимус се прилага интравенозно. Повишените стойности на такролимус се свързват с нефротоксичност. Дозата на перорално прилагания такролимус трябва да се понижи в зависимост от концентрацията на такролимус.

Лосартан: флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговия активен метаболит (Е-3174), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават стойностите на артериалното си налягане.

Луразидон: умерените инхибитори на CYP3A4 като флуконазол могат да повишат плазмените концентрации на луразидон. Ако едновременната употреба не може да се избегне, дозата на луразидон трябва да се понижи, както е указано в продуктовата информация за луразидон.

Метадон: флуконазол може да повиши плазмената концентрация на метадон. Може да е необходимо 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 съответно 82%, 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 за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно приложение на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC_{24} на фенитоин със 75% и на C_{max} със 128%. При едновременно приложение плазмените концентрации на фенитоин трябва да се мониторират, за да се избегне фенитоинова токсичност.

Преднизон: има съобщение за един случай при чернодробно трансплантиран пациент, лекуван с преднизон, който развива остра надбъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на терапията с флуконазол увеличава активността на CYP3A4, което води до повишен метаболизъм 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 плазмените концентрации на рифабутин и в резултат AUC на рифабутин се повишава до 80%. Има съобщения за увеит при пациенти, при които се прилагат едновременно флуконазол и рифабутин. При комбинирана терапия трябва да се имат предвид симптомите на токсичност от рифабутин.

Саквинавир: флуконазол повишава AUC и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50% и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.



Сулфанилурейни лекарствени продукти: установено е, че флуконазол удължава плазмения полуживот на едновременно прилаганите перорални сулфанилурейни средства (напр. хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) при здрави доброволци. По време на едновременно приложение се препоръчва често мониториране на кръвната захар и подходящо понижаване на дозата на сулфанилурейния продукт.

Теофилин: в плацебо-контролирано проучване за взаимодействие приложението на 200 mg флуконазол за 14 дни води до намаление на средният плазмен клирънс на теофилин с 18%. Пациентите, които приемат високи дози теофилин или които поради други причини са с висок риск от теофилинова токсичност, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на теофилинова токсичност, докато приемат флуконазол. Терапията трябва да се модифицира, ако възникнат признаци на токсичност.

Тофацитиниб: експозицията на тофацитиниб е повишена, когато тофацитиниб се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, които предизвикват както умерено инхибиране на CYP3A4, така и мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол). По тази причина се препоръчва понижаване на дозата на тофацитиниб на 5 mg веднъж дневно, когато се комбинира с такива лекарствени продукти.

Толваптан: експозицията на толваптан е значително повишена (200% за AUC; 80% за C_{max}), когато толваптан (CYP3A4 субстрат) се прилага едновременно с флуконазол (умерен CYP3A4 инхибитор), с риск от значително увеличение на честотата на нежеланите реакции, особено на значителна диуреза, дехидратация и остра бъбречна недостатъчност. В случай на едновременна употреба дозата на толваптан трябва да бъде понижена, както е указано в информацията по предписването за толваптан, и пациентът трябва често да бъде проследяван за поява на нежелани реакции, свързани с толваптан.

Винка алкалоиди: въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите (напр. винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което вероятно се дължи на инхибиращия ефект на CYP3A4.

Витамин А: има съобщение при един пациент, приемащ комбинирана терапия с трансретиноидна киселина (киселинна 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 прекратяване на лечението с флуконазол. Тази комбинация може да се използва, но трябва да се има предвид рискът за ЦНС нежелани реакции.

Вориконазол (инхибитор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): едновременното перорално приложение на вориконазол (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и перорален флуконазол (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 C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено при какви редуцирани дози или при каква честота на приложение се елиминират тези ефекти. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{max} и AUC на зидовудин с 84% и съответно 74%, поради приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотът на зидовудин е също така удължен с приблизително 128% при комбинирана терапия с флуконазол. Пациентите, получаващи тази комбинация, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на нежелани реакции, свързани със зидовудин. Възможно е да се наложи понижаване на дозата на зидовудин.

Азитромицин: в открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на единична перорална доза азитромицин 1 200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза флуконазол 800 mg, както и ефектите на



флуконазол върху фармакокинетиката на азитромицин. Не е установено сигнификантно фармакокинетично взаимодействие между флуконазол и азитромицин.

Перорални контрацептиви: Проведени са две фармакокинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са установени значими ефекти върху хормоналното ниво при проучването с 50 mg флуконазол, докато при 200 mg дневно площта под кривата на етинилестрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно с 40% и 24%. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

Лекарите трябва да са наясно, че не са провеждани проучвания за взаимодействия с други лекарствени продукти, но е възможно да възникнат такива взаимодействия.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

След лечение с единична доза се препоръчва период на очистване от 1 седмица (съответстващ на 5—6 полуживота) преди забременяване (вж. точка 5.2).

При по-дълги курсове на лечение може да се обмисли подходяща контрацепция при жени с детероден потенциал през целия период на лечение и в продължение на 1 седмица след последната доза.

Бременност

Обсервационни проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първия и/или втория триместър в сравнение с жени, които не са лекувани с флуконазол или са лекувани с азоли за локално приложение през същия период.

Данните от няколко хиляди бременни жени, лекувани с кумулативна доза ≤ 150 mg флуконазол, приложени през първия триместър, не показват повишение на общия риск от малформации на фетуса. В едно голямо обсервационно кохортно проучване експозицията на перорален флуконазол през първия триместър се свързва с леко повишен риск от мускулно-скелетни малформации, съответстващи на приблизително 1 допълнителен случай на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози ≤ 450 mg, в сравнение с жени, лекувани с азоли за локално приложение, и на приблизително 4 допълнителни случая на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози над 450 mg. Коригираният относителен риск е 1,29 (95% CI 1,05 до 1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95% CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Наличните епидемиологични проучвания на сърдечни малформации при използване на флуконазол по време на бременност дават противоречиви резултати. Въпреки това мета-анализ на 5 обсервационни проучвания, включващи няколко хиляди бременни жени с експозиция на флуконазол през първия триместър, установява 1,8—2 пъти повишен риск от сърдечни малформации в сравнение с липсата на употреба на флуконазол и/или употребата на азоли за локално приложение.

Съобщения на случаи описват модел на вродени дефекти при деца, чиито майки са приемали високи дози (400 до 800 mg/ден) флуконазол по време на бременността в продължение на 3 месеца или повече при лечението на кокцидиоидомикоза. Вродените дефекти, наблюдавани при тези деца, включват брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза. Причинно-следствена връзка между употребата на флуконазол и тези вродени дефекти не е установена.

Флуконазол не трябва да се прилага по време на бременност в стандартни дози и кратковременно, освен в случай на крайна необходимост.

Флуконазол не трябва да се прилага по време на бременност във високи дози и продължително, освен при животозастрашаващи инфекции.



Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации, сходни на тези в плазмата (вж. точка 5.2). Кърменето може да не се спира при еднократен прием на доза от 150 mg флуконазол. Не се препоръчва кърмене след многократно приложение или след приложение на високи дози флуконазол. Ползите от кърменето за развитието и здравето трябва да се вземат предвид заедно с клиничните нужди на майката от флуконазол и да се съпоставят с рисковете от всички възможни нежелани реакции от флуконазол при кърмачето или относно подлежащото състояние на майката.

Фертилитет

Флуконазол не оказва влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с лечението с флуконазол (вж. точка 4.4).

Най-честите нежелани лекарствени реакции ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), за които се съобщава са: главоболие, болка в областта на корема, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с флуконазол със следните честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения	
Нарушения на имунната система			Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия	
Психични нарушения		Сомнолентност, инсомния		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, промяна във вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго		
Сърдечни нарушения			<i>Torsades de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване	



			на QT интервала (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в областта на корема, повръщане, диария, гадене	Констипация, диспепсия, флатуленция, сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения	Повишение на аланинаминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартатминотрансферазата (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), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4)*, уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, повишено изпотяване	Токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4), синдром на <i>Stevens-Johnson</i> (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска		

*Включително фиксирана лекарствена ерупция

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични проучвания, 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, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9. Предозиране

Симптоми

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение.

Лечение

В случай на предозиране, може да се приложи симптоматично лечение (с поддържащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).

Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; форсираната диуреза може да повиши скоростта на елиминиране. Тричасова хемодиализа намалява плазмените концентрации с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение, триазолови производни.

АТС код J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимикотик. 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-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимикотичната активност на флуконазола. 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 детеродна 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 *in vitro* антимикотична активност към повечето клинично разпространени видове *Candida* (вкл. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва намалена чувствителност към флуконазол, докато *C. krusei* и *C. auris* са резистентни към флуконазол. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) и епидемиологичните гранични стойности (Epidemiological cut-off value, ECOFF) на флуконазол за *C. guilliermondii* са по-високи от тези за *C. albicans*.

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

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

При проучвания върху животни е установена корелация между стойностите на МИК и ефикасността срещу експериментални микози, причинени от *Candida spp.* При клинични проучвания линейната връзка между AUC и дозата флуконазол е почти 1:1. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка между AUC или дозата и успешния клиничен отговор.



при лечението на орална кандидоза и в по-малка степен при лечението на кандидемия. Подобно излекуване е по-малко вероятно за инфекции, причинени от щамове с високи МИК към флуконазол.

Механизъм на резистентност

Candida spp. развиват множество механизми на резистентност към азолови антимикотици. 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.

При видове *Candida*, които обикновено са чувствителни, най-често срещаният механизъм на развитие на резистентност касае целевите ензими на азолите, които са отговорни за биосинтезата на ергостерол. Резистентността може да бъде причинена от мутация, повишено образуване на ензим, ефлуксни механизми на лекарството или развитието на компенсаторни пътища.

Има съобщения за суперинфекция, предизвикана от видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават присъща намалена чувствителност (*C. glabrata*) или резистентност към флуконазол (напр. *C. krusei*, *C. auris*). При такива инфекции може да е необходима алтернативна антимикотична терапия. Механизмите на резистентност не са напълно изяснени при някои видове *Candida* с присъща резистентност (*C. krusei*) или с нововъзникнала резистентност (*C. auris*).

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 (2020)-версия 3; Европейски комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства, противогъбични средства, таблици с гранични стойности за интерпретация на МИК, версия 10.0, в сила от 2020-02-04). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и независими от МИК 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:

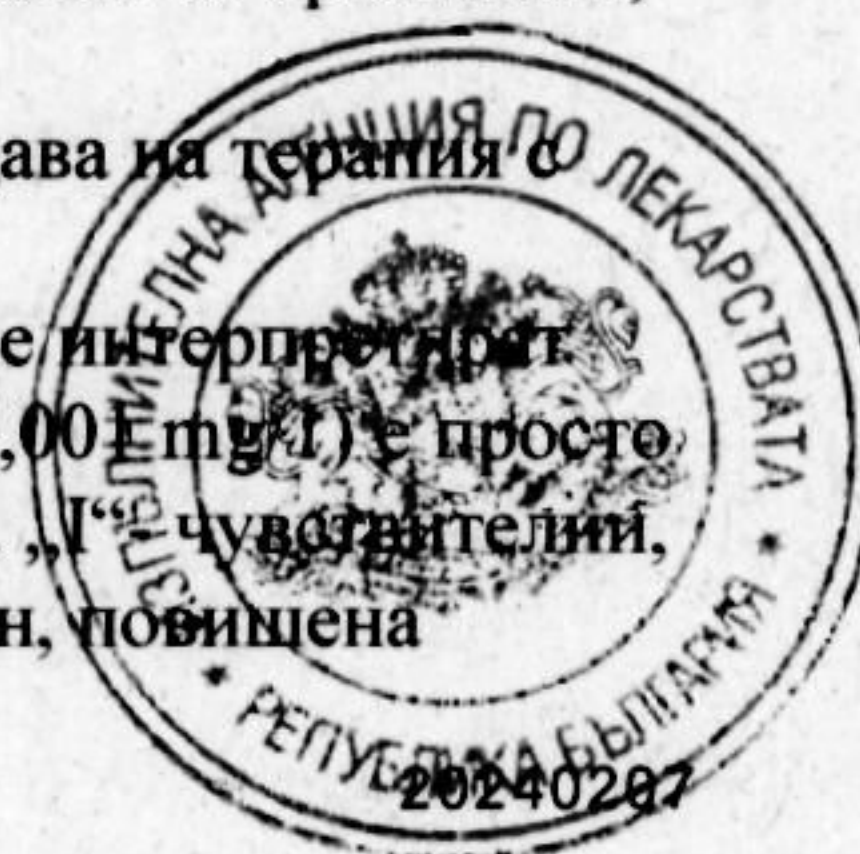
Антимикотик	Граници на чувствителност, свързани с вида (S≤/R>) в mg/l						Граници на чувствителност, не-свързани с вида ^A (S≤/R>) в mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0.001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствителни; R = резистентни

A = Гранични стойности, несвързани с вида, определени на базата на ФК/ФД данни, които не зависят от разпределението на МИК за специфичните видове. Използват се само за организми, за които специфичните граници на чувствителност не са определени.

-- = Тестване за чувствителност не се препоръчва, тъй като видът не се поддава на терапия с флуконазол

* = *C. glabrata* е изцяло в категория „I“. МИК спрямо *C. glabrata* трябва да се интерпретират като резистентни, когато са над 16 mg/l. Категорията на чувствителност ($\leq 0,001$ mg/l) е просто за избягване на неправилна класификация на „I“ щамове като „S“ щамове. „I“ чувствителни, повишена експозиция: микроорганизмът е категоризиран като „чувствителен, повишена



експозиция“, когато има голяма вероятност за терапевтичен успех, тъй като експозицията на средството е увеличена чрез коригиране на дозовия режим или чрез неговата концентрация на мястото на инфекцията.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на флуконазол 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 едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0,5 и 1,5 часа след приема и елиминационният полуживот от плазмата е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от равновесните концентрации се достигат на 4-5 ден след многократно приложение на еднократна дневна доза.

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 на флуконазол в цереброспиналната течност са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

Високи концентрации на флуконазол в кожата, превишаващи плазмените, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Флуконазол кумулира в стратум корнеум. След прилагане на доза от 50 mg еднократно дневно концентрацията на флуконазол в плазмата след 12 дни е 73 µg/g, като 7 дни след прекратяване на лечението тя 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 заразени нокти. Концентрации на флуконазол се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

Биотрансформация

Флуконазол се метаболизира в незначителна степен. След прилагане на белязана с радиоактивен елемент доза само 11% се елиминира променена в урината. Флуконазол е умерен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така мощен инхибитор на изоензим CYP2C19.

Елиминиране

Елиминационният полуживот от плазмата на флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречният, като приблизително 80% от приетата доза се екскретират 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.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) полуживотът се удължава от 30 на 98 часа, поради което се изисква понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява от плазмата чрез хемодиализа и в по-ниска степен при перитонеална диализа. След 3-часова хемодиализа около 50% флуконазол се елиминира от кръвта.

Фармакокинетика при кърмене

В едно фармакокинетично проучване при десет кърмещи жени, които временно или за постоянно са спрели кърменето на своите деца, се оценяват концентрациите на флуконазол в плазмата и в майчиното мляко 48 часа след приложение на единична доза от 150 mg флуконазол. Флуконазол се открива в майчиното мляко в средна концентрация приблизително 98% от тази в майчината плазма. Средният пик на концентрацията в майчиното мляко е $2,61 \text{ mg/l}$ 5,2 часа след приема на дозата. Очакваната дневна доза флуконазол за кърмачето от майчиното мляко (приема се, че средната консумацията мляко е 150 ml/kg/ден) на база на средния пик на концентрацията в млякото е $0,39 \text{ mg/kg/ден}$, която е приблизително 40% от препоръчителната неонатална доза (възраст < 2 седмици) или 13% от препоръчителната доза за кърмачета за кандидоза на лигавиците.

Педиатрична популация

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в дозовата форма по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване със състрадателна употреба.

След приложение на $2\text{--}8 \text{ mg/kg}$ флуконазол на деца на възраст между 9 месеца и 15 години е установена AUC от около $38 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при дозиране от 1 mg/kg . Средният плазмен елиминационен полуживот на флуконазол варира между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е около 880 ml/kg след многократно приложение. По-дълъг плазмен полуживот на флуконазол от около 24 часа е бил установен след еднократно приложение. Това е сравнимо с елиминационния полуживот на флуконазол след еднократно приложение на 3 mg/kg венозно на деца на възраст 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 фармакокинетични изследвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза е била 24 часа (в рамките 9-36 часа), а средното тегло при раждане е било $0,9 \text{ kg}$ (в рамките $0,75\text{--}1,10 \text{ kg}$) при 12 преждевременно родени със средна гестационна възраст от около 28 седмици. Седем пациенти 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 (в рамките от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (в рамките от 30 до 131 часа) на седмия ден и до 47 часа (в рамките от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) е 271 (в рамките от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките от 292 до 734) на седмия ден, и е намаляла средно до 360 (в рамките от 167 до 566) на тринадесетия ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е 1183 (в рамките от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (в рамките от 510 до 2130) на седмия и 1328 (в рамките от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

Старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст 65 и над 65 години при еднократно прилагане на 50 mg флуконазол. Десет от пациентите приемат диуретици като съпътстваща терапия. Стойностите на C_{max} 1,3 часа след дозирането са от порядъка на $1,54 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Средните стойности на AUC са $76,4 \pm 20,3 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, а на терминалния полуживот



46,2 часа. Стойностите на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните, установените при млади мъже доброволци. Едновременният прием на диуретици не повлиява статистически значимо AUC или C_{max} . Като допълнение креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът на екскретирания непроменен флуконазол в урината (0-24 часа, 22%) и бъбречният клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти в старческа възраст са като цяло с по-ниски стойности от тези, установени при млади доброволци. Промяната на параметрите на флуконазол при пациенти в старческа възраст е свързана с понижената бъбречна функция, характерна за тази възрастова група.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В неклиничните изпитвания са наблюдавани ефекти само в дози, които слабо надвишават релевантните дози за клинична употреба.

Карциногенност

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 27 пъти по-високи от препоръчителните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/дн, е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом.

Мутагенност

Флуконазол, със или без метаболично 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 не оказва влияние върху фертилитета на женски или мъжки плъхове при перорално приложение на дневни дози от 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg.

Няма ефекти върху плода при дози от 5 или 10 mg/kg; повишаване на феталните анатомични аномалии (увеличен брой ребра, разширено бъбречно легенче) и забавяне на осификацията се наблюдават при прилагане на по-високи дози от порядъка на 25 и 50 mg/kg. При дози от порядъка на 80 до 320 mg/kg, приложени върху плъхове се повишава ембриолеталитетът и честотата на феталните аномалии, вкл. деформирани ребра, разцепване на небцето и анормална краниофациална осификация.

В едно перинатално проучване при плъхове е установено, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистоция 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. Въздействието 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

Съдържание на капсулата

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Колоиден, безводен силициев диоксид

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат

Фунголон 50 mg, 100 mg, 150 mg твърди капсули

Обвивка на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Желатин

Фунголон 200 mg твърди капсули

Обвивка на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Азорубин (E122)

Желатин

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Фунголон 50 mg твърди капсули

Прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери, в опаковки, съдържащи 1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 или 500 капсули.

Фунголон 100 mg твърди капсули

Прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери, в опаковки, съдържащи 7, 10, 14, 16, 20, 28, 30, 50 (1 x 50), 60 или 100 капсули.

Фунголон 150 mg твърди капсули

Прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери, в опаковки, съдържащи 1, 2, 4, 6, 7 или 12 капсули.

Фунголон 200 mg твърди капсули

Прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери, в опаковки, съдържащи 2, 4, 7, 10, 12, 14, 20, 30, 50 или 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания при изхвърляне.

Активното вещество флуконазол се среща често в повърхностните води. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фунголон 50 mg - рег. № 20230061
Фунголон 100 mg - рег. № 20230062
Фунголон 150 mg - рег. № 20230063
Фунголон 200 mg - рег. № 20230064

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

Дата на първо разрешаване: 29.03.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.02.2024

