

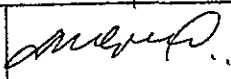
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MEDOFLUCON

(Fluconazole)

1. Име на лекарствения продукт

MEDOFLUCON 50
MEDOFLUCON 150
MEDOFLUCON 200

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към (1-7077; 11-7078) разрешение за употреба № 11-7079/21.03.08г.	
634/25.02.03	

2. Качествен и количествен състав

1 капсула Medoflucan 50 съдържа като лекарствено вещество fluconazole 50 mg

1 капсула Medoflucan 150 съдържа като лекарствено вещество fluconazole 150 mg

1 капсула Medoflucan 200 съдържа като лекарствено вещество fluconazole 200 mg

3. Лекарствена форма

Твърди желатинови капсули за перорално приложение

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение и профилактика на микотични инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни на fluconazole:

- *Криптококова болест*, в това число криптококов менингит и инфекции с различна локализация (белодробна, кожна). Лекарственият продукт може да се прилага при пациенти с нормална имунна система и при пациенти, заразени с вируса на СПИН, с органна трансплантация или други причини за имунна супресия. Fluconazole може да се прилага и като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив при криптококова болест при пациенти със СПИН.



- *Системна кандидоза*, включително кандидемия, дисеминирана кандидоза или други форми на инвазивна кандида инфекция: кандидозни перитонити, ендокардити, инфекции на очите, белодробни и уроинфекции. Лекарственият продукт намира приложение при пациенти със злокачествени заболявания, пациенти в интензивните отделения, такива получавали цитотоксична и имunosупресивна терапия или болни, при които съществуват други предразполагащи фактори за кандидозни инфекции.
- *Кандидоза на лигавиците*: Към този вид инфекции се отнасят орофарингеалната, езофагеалната неинвазивна бронхопулмонална кандидоза, кандидурия, кожнолигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (при пациенти със зъбни протези). Flucanazole може да се прилага при пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани пациенти. Прилага се за предотвратяване на рецидиви от орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.
- *Генитална кандидоза*: Остра и рекурентна вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите (три или повече епизода в годината). Кандидозен баланит.
- *Профилактика на микотичните инфекции при пациенти със злокачествени заболявания*, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.
- *Дерматомикози*, в това число tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onychomycosis) и кожна кандидоза.
- *Дълбоки ендемични микози* – при имунокомпетентни пациенти като кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

Лечението може да започне дори преди получаване на резултатите от културелното и другите лабораторни изследвания, но след получаването на резултатите лечението с антимикотични средства трябва да бъде променено в зависимост от тях.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Капсулите Medoflucan се прилагат перорално.

Дневната доза флуконазол трябва да се подбере в зависимост от тежестта и естеството на инфекцията. При инфекциите, за които са необходими многократни дози, лечението трябва да продължи, докато клиничните и лабораторни изследвания покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неподходящият период на лечение води до рекурентни пристъпи на инфекцията. При пациенти, заразени



със СПИН и криптококов менингит или рекурентна орофарингеална кандидоза, обикновено се налага поддържащо лечение, за да се предотврати рецидив.

Възрастни:

- *Криптококов менингит или криптококови инфекции с различна локализация:* през първия ден 400mg, след което 200-400mg веднъж дневно. Продължителността на терапията зависи от клиничните и лабораторни изследвания, но е обикновено минимум 6-8 седмици.

Профилактиката срещу рецидиви на криптококов менингит при пациенти със СПИН, след приключване на първичния курс, може да бъде ежедневно приложение на доза 200mg fluconazole за неопределено време.

- *Системна кандидоза,* начална доза 400 mg в първия ден и след това 200 mg веднъж дневно. В зависимост от клиничното повлияване, дозата може да се увеличи до 400 mg веднъж дневно. Продължителността на терапията се базира на клиничния отговор.

50-100mg веднъж дневно в продължение на 7-14 дни. Лечението обикновено не бива да бъде по-продължително от 14 дни освен при тежко имунокомпрометирани пациенти.

- *Кандидоза на лигавиците:*

Орофарингеална кандидоза: 50-100mg веднъж дневно в продължение на 7-14 дни. Лечението обикновено не бива да бъде по-продължително от 14 дни освен при тежко имунокомпрометирани пациенти.

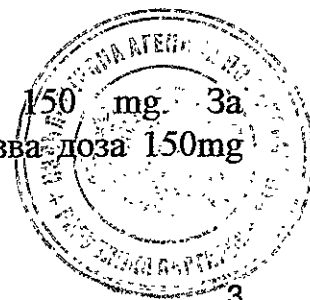
При рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН, след пълния курс на лечение, приложен първоначално, може да се назначи Medoflucan за профилактика в доза 150mg веднъж седмично.

Атрофична орална кандидоза (свързана със зъбни протези), 50 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни като се препоръчва успоредно с лечението и обработване на протезата със антисептичен разтвор.

Езофагит, неинвазивна бронхопулмонална инфекция, кожно-лигавична кандидоза и кандидурия: 50-100mg дневно в продължение на 14-30 дни.

- *Генитална кандидоза:*

Влагалищна кандидоза, единична доза от 150 mg. За профилактика на рекурентни епизоди се използва доза 150mg



веднъж месечно като продължителността на лечението е индивидуална и варира от 4 до 12 месеца.

Кандидозен баланит: единична доза от 150 mg.

5. *Профилактика на микотичните инфекции при пациенти със злокачествени заболявания*: при имунокомпрометирани пациенти с риск за развитие на системни инфекции, поради неутропения вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия, 400 mg веднъж дневно. При пациенти с висок риск, напр. с трансплантация на костен мозък, дозата е 400 mg дневно. Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваното настъпване на неутропения и трябва да продължи 7 дни след като броя на неутрофилите надвиши 1000 клетки/ml.

6. *Дерматомикози*

Tinea pedis, *Tinea cruris*, *Tinea corporis*, и кожна инфекция с *Candida*, има два алтернативни режима за дозиране – 150mg веднъж седмично или 50mg ежедневно като една дневна доза. Продължителността на терапията обичайно е 2-4 седмици, но при *Tinea pedis* лечението може да бъде удължено до 6 седмици при нужда.

Tinea versicolor: 300mg в един прием седмично за две седмици. Понякога се налага да се приложат 300mg и през третата седмица, а при други пациенти е достатъчно и еднократно лечение с доза 300-400mg. Възможна е и алтернативна схема на дозиране – ежедневен прием на 50mg за 2-4 седмици.

Tinea unguium Препоръчва се доза 150mg веднъж седмично, докато заразеният нокът падне и се замени с нов незаразен. Продължителността на този процес варира според това дали са нокти на ръцете и краката (съответно 3-6 и 6-12 месеца), а също е в зависимост от индивида и неговата възраст, като и след успешно лечение на инфекцията, ноктите могат да останат частично обезформени в някои случаи.

7. *Дълбоки ендемични микоза*: дозирането варира от 200 до 400mg дневно и продължава понякога до две години:

Кокцидиоидомикоза: 11-24 месеца

Паракокцидиоидомикоза: 2-17 месеца

Споротрихоза: 1-16 месеца

Хистоплазмоза: 3-17 месеца

Деца

Поради вида на лекарствената форма, употребата при много малки деца под 20 kg телесно тегло и под 3 годишна възраст не се препоръчва.



Продължителността на лечението зависи от клиничния и микологичен отговор. Приложението на fluconazole трябва да е всекидневно като еднократна доза.

Системна кандидоза и криптококови инфекции, препоръчваната дневна доза е 6 - 12 mg/kg телесно тегло веднъж дневно, в зависимост от тежестта на инфекцията.

Кандидоза на лигавиците –препоръчваната дневна доза е 3 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Първият ден може да се приложи натоварваща доза 6 mg/kg за бързо достигане на равновесни плазмени концентрации.

Профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с риск като следствие на предизвикана неутропения от цитотоксична химиотерапия и лъчелечение, 3 - 12 mg/kg телесно тегло в зависимост от степента и продължителността на неутропенията.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага адаптиране на дозата освен при бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), за които дозирането става по долуописания начин.

Бъбречна недостатъчност

При лечение с единична доза не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с увредена бъбречна функция, включително деца, при които е показано лечение с многократни дози се препоръчва започване с натоварваща доза 50-400mg, след което според показанията дневната доза се определя на базата на стойностите на креатининовия клирънс:

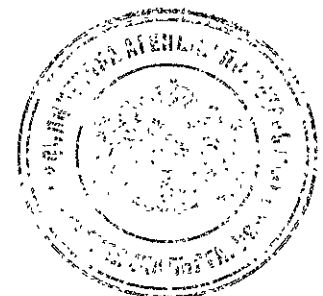
При креатининов клирънс >50 ml/min препоръчваната дневна доза е 100%.

При креатининов клирънс ? 50 ml/min, които не са на диализа, се прилага веднъж дневно половината от нормалната доза (50%).

Пациенти на хемодиализа

По 100% (една доза) след всяка хемодиализа.

4.3. Противопоказания



Пациенти с известна свръхчувствителност към fluconazole, към сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества.

Противопоказано е едновременното лечение с terfenadine при пациенти, които получават многократно fluconazole в дози 400mg дневно или по-високи.

Противопоказано е съвместното лечение с fluconazole и cisapride.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При някои пациенти, особено такива с тежко заболяване като СПИН или рак, лекувани с fluconazole са наблюдавани аномалии в бъбречните, хематологичните и други биохимични функционални проби. Клиничното значение и причинната връзка не са сигурни.

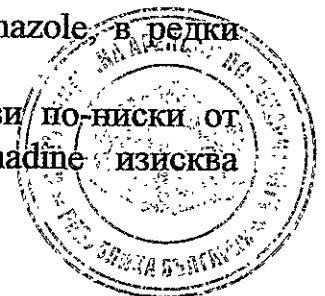
В много редки случаи, при пациенти с тежко заболяване, лекувани с fluconazole е установена чернодробна некроза след смъртта им. Всички от тях са получавали едновременно няколко лекарства, като за някои от тях се знае, че са хепатотоксични или страдат от заболяване, което може да е предизвикало чернодробна некроза. В случаите на свързана с fluconazole хепатотоксичност не е отбелязана никаква видима връзка с големината на дневната доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Проявите на хепатотоксичност обикновено са обратими след прекъсване на лечението. Пациентите, с промени на чернодробните функционални тестове по време на терапия с fluconazole, трябва бъдат мониторирани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания. Лечението с fluconazole трябва да бъде спряно при поява на клинични симптоми на чернодробно заболяване, които могат да се дължат на продукта.

В редки случаи, пациентите развиват екسفолитивни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермолиза по време на лечение с fluconazole. Това е по-вероятно при пациентите със СПИН.

Ако по време на лечение на суперфициална гъбичкова инфекция се получи обрив, който се дължи на fluconazole, лечението трябва да се прекрати. Ако се получи при пациенти, лекувани за инвазивна /системна/ реакция, те трябва да бъдат проследени отблизо и лечението да се преустанови, ако се развият булозни лезии или erythema multiforme.

Подобно на другите азоли, и при лечение с fluconazole в редки случаи е наблюдавана анафилаксия.

Едновременното приложение на fluconazole, в дози по-ниски от 400mg дневно (при многократно дозиране) с terfenadine изисква внимателно мониториране.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Антикоагуланти:

Fluconazole увеличава протромбиновото време след прилагане на warfarin с около 12%. Наблюдавани са случаи на кървене: суфузии, епистаксис, кървене от стомашно-чревния тракт, хематурия и мелена. Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време при пациенти, които едновременно приемат кумаринови антикоагуланти и fluconazole.

Сулфанилурейни средства (tolbutamide, glibenclamide, glipizide, chlorpropamide)

Серумният полуживот на прилаганите едновременно перорални сулфанилурейни средства се удължава от флуконазол. Едновременното им прилагане при диабетици не е противопоказано, но трябва да се помни, че са възможни хипогликемични кризи.

Hydrochlorothiazide

Едновременният прием на многократни дози hydrochlorothiazide и fluconazole води до повишение на плазмената концентрация на fluconazole с 40 %. Това не налага адаптиране на дозата, но трябва да бъде отбелязано.

Phenytoin

Едновременният прием с phenytoin може да увеличи концентрацията на phenytoin, която трябва да се проследява и дозата phenytoin да се адаптира.

Rifampicin

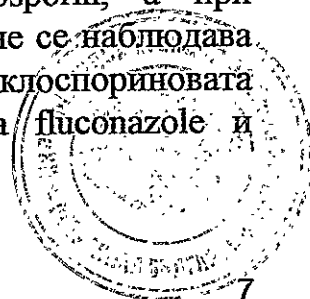
Едновременното прилагане на fluconazole и rifampicin води до 25% понижение на AUC и 20% намаляване на полуживата на fluconazole. В такъв случай трябва да се обсъди евентуално повишение на дозата fluconazole.

Перорални контрацептивни

Многократно дозиран fluconazole 200mg в комбинация с перорални контрацептивни повишава AUC на левоноргестрел и етинил естрадиол, съответно с 24% и 40%, но не се очаква да се засегне ефективността на контрацептивните средства.

Cyclosporin

Установено е, че приложението на 200 mg fluconazole дневно води до бавно увеличение на концентрацията на cyclosporin, а при многократно приложение на 100 mg fluconazole дневно не се наблюдава такова влияние. Препоръчва се проследяване на циклоспориновата плазмена концентрация при едновременен прием на fluconazole и cyclosporin.



Theophylline

Едновременното прилагане на 200mg fluconazole в продължение на 14 дни и theophylline намалява плазмения клирънс на theophylline с 18%. Пациентите лекувани с високи дози theophylline, или с риск от токсичен ефект на theophylline трябва да се наблюдават, за да се открият евентуални признаци на токсичност и при появата им може да се адаптира лечението.

Rifabutin

Съпътстващото приложение на fluconazole и rifabutin, може да предизвика повишение на плазмената концентрация на rifabutin, с риск от увеит и трябва да се обсъди понижение на дозата rifabutin, и пациентите да бъдат стриктно наблюдавани.

Terfenadine

Съпътстващото приложение на terfenadine при пациенти, които получават многократно fluconazole в дози 400mg дневно или по-високи, може да доведе до кумулиране на terfenadine с риск от сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QT_c - интервала; те не трябва да се употребяват едновременно.

Едновременното приложение на fluconazole, в дози по-ниски от 400mg дневно (при многократно дозиране) с terfenadine изисква внимателно мониториране.

Бензодиазепини

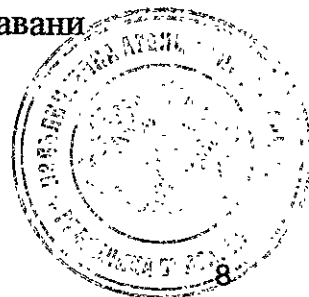
Midazolam, приложен перорално, след прием на fluconazole, води до увеличаване на концентрацията на midazolam и психомоторни ефекти. Подобен ефект последва по-често пероралния прием на fluconazole, отколкото венозния. При необходимост от едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти на лечение с fluconazole, трябва да се намали дозата на бензодиазепина и пациентите да бъдат подходящо проследявани.

Cisapride

При пациенти, приемащи едновременно fluconazole и cisapride има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително torsade de pointes. Приложението на cisapride при пациенти, приемащи fluconazole е противопоказано.

Tacrolimus

В резултат на взаимодействие при едновременно приложение на fluconazole и tacrolimus, е наблюдавано повишение на серумните концентрации на tacrolimus, и има съобщения за нефротоксичност. Поради тази причина, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно.



Ziduvudine

AUC на ziduvudine значително нараства по време на съвместното приложение с fluconazole. Пациентите на лечение с тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с ziduvudine.

Приложението на fluconazole при пациенти, които приемат заедно с него astemizole и други лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P-450, може да бъде свързано с повишение на серумните концентрации на тези лекарства. Това налага внимателно приложение на тези лекарствени продукти с fluconazole, при съответно мониториране на пациента.

При едновременен прием на капсулите fluconazole с храна, cimetidine, антиациди или при тотална телесна ирадиация по повод костно-мозъчна трансплантация не се променя значително абсорбцията на fluconazole.

Няма съобщения за други лекарствени взаимодействия, но възможността за появата им не може да бъде изключена.

4.6. Бременност и кърмене

Опитът от употребата му по време на бременност е малък. Medoflucop не трябва да се употребява по време на бременност и от жени в детеродна възраст, освен ако не ползват сигурни контрацептивни средства. Изключение правят случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата за майката от лечение с fluconazole превишава възможния риск за детето.

Fluconazole се екскретира в кърмата, в концентрации, подобни на плазмените. Не се препоръчва употребата му от кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Medoflucop да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено Medoflucop се понася добре.

Най-честите нежелани реакции са от страна на:

- стомашно-чревния тракт: коремни болки, флатуленция, гадене и диария.



- Централна и периферна нервна система: главоболие
- Кожа и кожни придатъци: обрив

Виж 4.4. “Предупреждения” за тежките кожни реакции при пациенти със СПИН.

При някои пациенти, особено тези с тежки заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с flucanazole са наблюдавани промени в хематологичните и бъбречи функционални показатели, както и отклонения от нормата за чернодробните показатели, чиято клиническа значимост и причинно-следствена връзка не е доказана със сигурност.

Черен дроб: чернодробна токсичност, в това число редки смъртни случаи, увеличение на алкалната фосфатаза, билирубина, СГОТ и СГПТ.

В постмаркетинговия период са се появили и следните нежелани лекарствени реакции:

Централна и периферна нервна система: замаяност и гърчове.

Кожа и кожни придатъци: алопеция, ексфолиативни кожни промени, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Стомашно-чревен тракт: повръщане, диспепсия.

Хемопоетична и лимфна: левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Организмът като цяло: анафилаксия (ангиоедем, оток на лицето, сърбеж, уртикария)

Черен дроб: чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница

Метаболитни / хранителни разстройства: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия

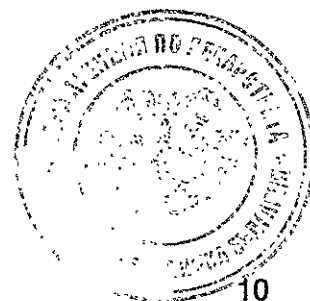
Други анализатори: промяна във вкуса

4.9. Предозиране

Лечението на предозирането е главно поддържащо и симптоматично. Стомашната промивка може да се окаже полезна. Flucanazole се елиминира главно чрез урината, така че форсираната диуреза ще увеличи скоростта на елиминиране. Чрез хемодиализа също може да се отстрани известно количество flucanazole – тричасовата хемодиализа води до намаляване на плазмените концентрации с близо 50%.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства



Fluconazole е представител на триазоловите антимикотични лекарствени продукти, и е мощен и специфичен инхибитор на стероловия синтез на фунгите.

Действа при чувствителните гъбички, чрез инхибиране на гъбичкови ензими, зависими от цитохром Р-450, в резултат на което се нарушава ергостероловия синтез в клетъчната мембрана на гъбичките и се разрушават функциите, свързани с мембраната. Той е активен срещу *Blastomyces dermatitides*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*.

Съобщени са случаи на суперинфекция с nonalbicans *Candida species*, които са генетично нечувствителни на fluconazole (например *Candida krusei*). Тези случаи налагат алтернативно антимикотично лечение.

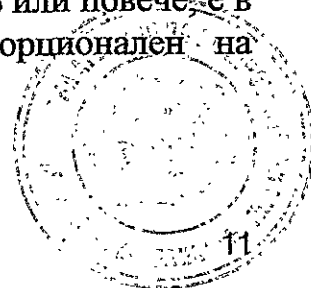
5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием fluconazole се резорбира добре.

Абсорбцията от гастро-интестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием на храна. Бионаличността при перорално приложение е 90% или повече от тази при интравенозно приложение. Съобщава се за максимални плазмени концентрации 6.72 µg/ml при здрави доброволци след перорална доза 400 mg. Те се достигат за 1-2 часа след перорален прием. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в порядъка от 50-400 mg. Многократният прием предизвиква повишение на максималните плазмени концентрации, равновесни състояния се достигат след 6-10 дни. При употребата на натоварваща доза, равновесни плазмени концентрации могат да се достигнат след 2 дни.

Флуконазол се разпределя широко, с привиден обем на разпределение близък до този на тоталната телесна течност. Концентрациите на флуконазол в ставната течност, кърмата, слюнката, храчките, перитонеалната течност и влагалищната течност са близки до тези в плазмата.

Плазмените концентрации в цереброспиналната течност са от порядъка на 50-90% от плазмените концентрации, дори и при отсъствие на възпаление на менингите. Свързването с протеин е около 12 %. Флуконазол се елиминира главно чрез урината, като 80% или повече, е в непроменен вид. Клирънсът на fluconazole е пропорционален на клирънса на креатинина.



Около 11% се екскретира под форма на метаболити. Полуживотът на елиминиране е около 30 часа и се увеличава при функционална бъбречна недостатъчност. Флуконазол може да се отстрани чрез диализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма нова важна информация.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

	50 mg	150 mg	200 mg
Lactose monohydrate	48.0 mg	145.0 mg	195.0 mg E.P
Pregelatinised maize starch	17.0 mg	50.0 mg	67.0 mg E.P
Sodium lauryl sulphate	0.5 mg	1.0 mg	1.0 mg E.P
Magnesium stearate	1.0 mg	3.0 mg	4.0 mg E.P

Тяло на капсулата

Titanium dioxide	2.0 %	1.500 %	2.0 % E.P
Gelatin	q.s. 100.0 %	q.s. 100.0 %	q.s. 100.0 % E.P
Indigocarmine		0.0440 %	
Sunset yellow			1 % FCT

Капачка на капсулата

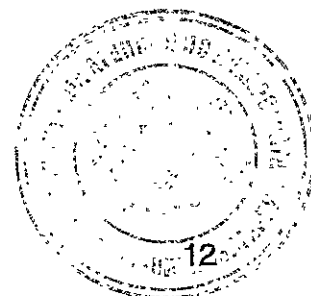
Indigo carmine	0.0464 %	0.0440 %	
Titanium dioxide	1.5000 %	1.5000 %	1.00 % E.P.
Gelatin	q.s. 100.0 %	q.s. 100.0 %	q.s. 100.0% E.P.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални условия за съхранение

Съхраняват се в сухо място, защитено от светлина при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от алуминиево фолио и слой от поливинилхлорид или алуминий/ алуминий, поставени в картонена кутия, заедно с листовка за пациента. Опаковка от 7 капсули /ал/ПВХ/ от 50 mg, 1 капсула /ал/ал/ или 10 капсули /ал/ПВХ/ от 150 mg и 200 mg.

6.6. Указания за употреба/боравене

За перорално приложение

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция на текста

Септември 1999 г.

Вносител и дистрибутор за България:

“МЕДОФАРМА” ЕООД гр. София – 1113,
ул. “Фр. Жолио-Кюри” No 20, ет. 10, офиси 1009, 1008, 1007
тел./факс: 963-25-52, 6399-4378; тел.: 6399-4379, 6399-4377

