

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

МУСОМАХ® 50/ МИКОМАКС 50
МУСОМАХ® 100/ МИКОМАКС 100
МУСОМАХ® 150/ МИКОМАКС 150
МУСОМАХ® 200/ МИКОМАКС 200

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 3393, № 3394, № 3395 разрешение за употреба № 3394 02-05.01	
603/13.02.01	<i>Димитров</i>

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Мусомах 50: Fluconazole 50 mg в 1 капсула

Мусомах 100: Fluconazole 100 mg в 1 капсула

Мусомах 150: Fluconazole 150 mg в 1 капсула

Мусомах 200: Fluconazole 200 mg в 1 капсула

3. Лекарствена форма

Капсули

Описание на лекарствения продукт:

Мусомах 50 – твърди и непрозрачни желатинови капсули със светло синьо-зелена горна част и бяла долна част с черен надпис “МУСО 50”, а отвътре практически бял до жълтеникав прах

Мусомах 100 – твърди и непрозрачни желатинови капсули със синьо-зелена горна част и бяла долна част с черен надпис “МУСО 100”, а отвътре практически бял до жълтеникав прах

Мусомах 150 – твърди и непрозрачни желатинови капсули със синьо-зелена горна част и бяла долна част с черен надпис “МУСО 150”, а отвътре практически бял до жълтеникав прах

Мусомах 200 – твърди и непрозрачни желатинови капсули със синя горна част и бяла долна част с черен надпис “МУСО 200”, а отвътре практически бял до жълтеникав прах

4. Клинични данни

4.1. Показания

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

1. Криптококоза (менингит, причинен от инфекция с Cryptococcus, и други форми на инфекции – напр. белодробни, кожни). За лечение на пациенти без имунна недостатъчност, както и за лечение на пациенти със СПИН, след трансплантация на органи или при пациенти с други форми на нарушения в имунния отговор. Fluconazole може да се използва като поддържащо лечение за предотвратяване на рецидивите от криптококоза при пациенти със СПИН.

2. Системна кандидоза, дисеминирана кандидоза включително кандидемия и други форми на инвазивна инфекция с Candida като перитонит и засягане на ендокарда, очите, белите дробове, пикочните пътища, черния дроб, слезката и други органи. Лечението е показано особено при пациенти със злокачествени заболявания, които получават цитостатици или имunosупресори, и при пациенти предразположени към инфекции с Candida дължащи се на други фактори.



3. Кандидоза на лигавиците напр. при инфекции на устната кухина и фаринкса, хранопровода и неинвазивни бронхо-белодробни инфекции, наличие на *Candida* в урината, кожно-лигавична и хронична орална атрофична кандидоза (възпаление в резултат на инфекция при изкуствено зъбопротезиране). В тези случаи могат да се лекуват както имунокомпрометираните болни, така и лицата с интактна имунна система.

4. Кандидоза на гениталиите включваща остра и рецидивираща вулвовагинална кандидоза, профилактично за да намали рецидивирането на вагиналната кандидоза (3 или повече случая в продължение на 1 година), баланит в резултат на инфекция с *Candida*.

5. Профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, които са с повишен риск от тези инфекции след химиотерапия с цитостатици или след лъчелечение.

6. Дерматомикоза, онихомикоза и кандидоза на кожата.

7. Системни ендемични микотични инфекции при имунокомпетентни пациенти като кокцидиомикоза, паракокцидиомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

8. Профилактика на:

- рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН
- първична и вторична профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, които са с повишен риск от появата на тези инфекции след химиотерапия с цитостатици или след лъчелечение.

Лечението може да се започне дори преди получаване на резултатите от посевки или други лабораторни изследвания, но след получаването на резултатите лечението с антимикотични средства трябва да бъде променено в зависимост от тях.

Препаратът може да се използва за лечение на възрастни, а също и при деца с телесно тегло над 20 kg и над 3 годишна възраст. За деца се препоръчва използването на fluconazole под формата на сироп (Mycamax SIR).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза от fluconazole трябва да се определи в зависимост от вида на причинителя на инфекцията и тежестта на микотичната инфекция. Ако характерът на инфекцията налага повтаряне на дозировката, то лечението трябва да продължи докато клиничните и лабораторните прояви на заболяването отзвучат.

Преждевременното прекратяване на лечението може да доведе до повтаряне на инфекцията.

При пациенти със СПИН, криптококов менингит или рецидивираща кандидоза на орофаринкса или хранопровода за предотвратяване на рецидивите обикновено се налага да се продължи с поддържащо лечение.

Възрастни

Лечение

1. При криптококов менингит натоварващата доза обикновено е 800 mg (80 mg/kg), а поддържащата доза е 400 mg (5 mg/kg/дневно) един път дневно. При други локализации на криптококовата инфекция дозата обикновено е



400 mg през първия ден и след това 200-400 mg 1 път дневно. Продължителността на лечението на криптококовите инфекции зависи от клиничните и лабораторни резултати, но при криптококов менингит лечението трябва да продължи поне 6-8 седмици.

Профилактика на рецидивиращ криптококов менингит при пациенти със СПИН след прекратяване на първоначалното агресивно лечение – fluconazole трябва да се прилага постоянно в дневна доза от 200 mg.

2. При кандидемия, дисеминирана кандидоза и други органни форми на инфекции с *Candida* началната доза е обикновено висока 800 mg дневно и след това е 400 mg дневно.

По-високи натоварващи дози (10 mg/kg/дневно) и по-високи поддържащи дози (5 mg/kg/дневно) обикновено се дават на пациенти със злокачествени заболявания след интензивна противотуморна химиотерапия или след трансплантация на костен мозък, хирургическа интервенция включваща стомашно-чревния тракт и сърцето. Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор и обикновено продължава 10-14 дни като при тежки състояния може да продължи дори повече.

3. При орофарингеална кандидоза обикновено дозата е 50-100 mg 1 път дневно в продължение на 7-14 дни. При сериозно имunosупресирани пациенти дозата трябва да бъде по-висока (100 mg/дневно) когато е необходимо да се приема продължително време. При атрофична орална кандидоза във връзка с изкуствено зъбопротезиране дозата обикновено е 50 mg 1 път дневно в продължение на 14 дни, като зъбите трябва едновременно с това да се дезинфекцират с локални антисептици. При други инфекции върху лигавиците, причинени от *Candida* (с изключение на гениталиите – виж текста по-надолу) напр. езофагит, инвазивни бронхо-белодробни инфекции, кандидурия, кожно-лигавична кандидоза и др. обикновено ефективната дневна доза е 50-100 mg в продължение на 14-30 дни.

При пациенти със СПИН рецидивирането на орофарингеалната кандидоза след прекратяване на натоварващата (агресивна) фаза на лечението може да се предотврати с доза от 150 mg 1 път седмично.

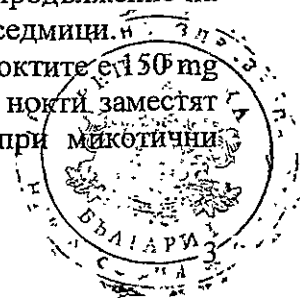
4. При лечението на вагиналната кандидоза се прилага перорално 150 mg fluconazole един път дневно.

За да се намали появата на рецидивираща вагинална кандидоза fluconazole може да се дава повторно в доза 150 mg 1 път месечно след менструационния цикъл. Курсът на лечение е индивидуален – 4-12 месеца. При някои случаи fluconazole може да се прилага по-често напр. 150 mg 2 пъти седмично. Единична доза от 150 mg се използва също за лечение на баланит, дължащ се на *Candida* инфекция.

5. При кожни инфекции, включващи микотични заболявания на кожата на ходилото и подбедрицата, тялото и *Candida* инфекции, препоръчаната доза е 150 mg 1 път седмично или 50 mg дневно. Лечението продължава обикновено 2-4 седмици, но лечението на микотичните заболявания на кожата на ходилото може да изисква прилагането на препарата до 6 седмици.

При разноцветен лишей препоръчаната доза е 50 mg дневно в продължение на 2-4 седмици или 300 mg един път седмично в продължение на 2 седмици.

Препоръчаната доза за лечение на микотични заболявания на ноктите е 150 mg 1 път седмично. Лечението трябва да продължи докато новите нокти заместят засегнатите нокти. Това обикновено изисква 3-6 месеца, а при микотични



заболявания на големите пръсти – 6-12 месеца. Трябва да се отбележи, че степента на растеж на ноктите е твърде индивидуален и зависи от възрастта на пациента. Дори успешното лечение на хроничната микотична инфекция на ноктите може понякога да бъде последвана от постоянна промяна на нейната форма.

6. При системни ендемични микотични инфекции необходимата доза е 200-400 mg дневно давана в продължение на 2 години. Продължителността на лечението е индивидуално и е средно при кокцидомикоза 11-24 месеца, при паракокцидомикоза 2-17 месеца, при споротрихоза 1-16 месеца и при хистоплазмоза 3-17 месеца.

Профилактика

При пациенти със СПИН рецидивирването на орофарингеалната кандидоза може да бъде предотвратено чрез даването на fluconazole 150 mg 1 път седмично.

За предотвратяване рецидивирването на криптококов менингит при пациенти със СПИН е необходимо след завършване на натоварващата фаза да се дава постоянно fluconazole в дневна доза 200-400 mg.

Предотвратяването на кандидозата се извършва в зависимост от индивидуалния риск при микотичната инфекция като препоръчваната доза е поне 50-400 mg дневно.

Пациенти с висок риск от системна инфекция напр. тези с продължителна неутрофилна левкопения, препоръчваната доза е 400 mg дневно. Най-добре е лечението с fluconazole да започне няколко дни преди очакваната поява на неутрофилна левкопения и лечението да продължи още 7 дни след като броят на неутрофилните левкоцити достигне ниво от $1000/\text{mm}^3$.

Деца

Лечение

Продължителността на лечението зависи подобно на аналогични инфекции при възрастни от клиничните и лабораторни резултати. При деца не трябва да се надвишават максималните дневни дози за възрастни. Fluconazole се прилага в единична доза ежедневно.

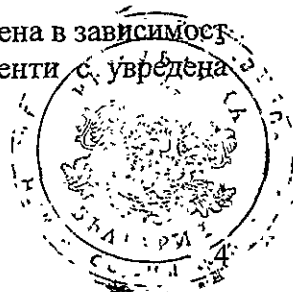
Препоръчваната доза на fluconazole при кандидоза на лигавиците е 3 mg/kg дневно. През първия ден на лечението трябва да се дава натоварваща доза от 6 mg/kg, която твърде бързо води до равновесно състояние (още на втория ден).

Лечението на системна кандидоза и инфекции с *Cryptococcus* изисква прилагането на доза от 6-12 mg/kg дневно в зависимост от тежестта на заболяването.

Профилактика

При имунокомпрометирани пациенти, които са с риск от развитието на неутрофилна левкопения след химиотерапия или лъчетерапия е необходимо за профилактика на микотичните инфекции препаратът да се дава в доза 3-12 mg/kg дневно в зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутрофилна левкопения (виж дозата при възрастни).

При деца с увредена бъбречна функция дневната доза е намалена в зависимост от степента на бъбречното увреждане (виж параграфа Пациенти с увредена бъбречна функция).



Приложение при пациенти в старческа възраст

Ако бъбречната функция не е увредена, се използва обичайната дозировка. При пациенти с бъбречни нарушения (креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min} = 0.8 \text{ ml/sec}$) схемата на дозиране е приспособена както е посочено по-надолу.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Fluconazole се излъчва главно чрез бъбреците в непроменен вид с урината. Не е необходимо да се приспособява дозата по време на лечението. Пациенти с увредена бъбречна функция, които са лекувани с повторни дози, им се дава отначало насищаща доза от 50-400 mg и дневната доза (в зависимост от показанията) се намалява наполовина при пациенти с бъбречен креатининов клирънс под 0.8 ml/sec . При пациенти на продължителна диализа дозата трябва да бъде повторена след всяка диализа.

Креатининов клирънс (ml/sec)	Доза Fluconazole
> 0.8	100 %
$0.8 - 0.2$	50 %

Приложение

Капсулата се взема веднага през устата с или без храна заедно с течност.

4.3. Противопоказания

Препаратът е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към fluconazole или към някоя от съставките на препарата или към други азолови производни; едновременна употреба с астемизол и терфенадин. Препаратът не е подходящ за деца с телесно тегло под 20 kg и под 3 годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения

Много рядко лечението с fluconazole може да е свързано със сериозни включително фатални чернодробни нарушения. При тези случаи не е наблюдавана очевидна връзка между общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта; пациенти с тежки клинични състояния (СПИН, злокачествени заболявания) са с повишен риск. След прекратяване на лечението показателите за нарушена чернодробна функция обикновено се възстановяват спонтанно до нормални стойности.

Пациенти, при които са налице показатели за нарушена чернодробна функция, свързани с лечението с fluconazole, трябва внимателно да се проследят за развитието на по-тежки чернодробни увреждания, при което трябва да се обсъди прекратяване на лечението с препарата.

В редки случаи пациентите могат да развият алергични кожни реакции по време на лечението с fluconazole. По-често наличието на екзантем, понякога съпроводен от развитието на ексфолиативни кожни заболявания като синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, се наблюдават главно при пациенти със СПИН. Ако пациенти с повърхностни дерматомикози развият обрив, който вероятно може да е свързан с лечението с fluconazole, то лечението с препарата трябва да се прекрати. Пациенти с инвазивна или системна микотична инфекция трябва да бъдат внимателно мониторирани и лечението с fluconazole трябва да се прекрати, ако те развият булзни увреждания или erythema multiforme.



Едновременното приложение с цизаприд трябва да се извършва внимателно (виж Лекарствени взаимодействия).

4.5. Лекарствени взаимодействия

Антикоагуланти: При пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти (варфарин), fluconazole увеличава протромбиновото време.

Астемизол, терфенадин: Fluconazole се намесва в биотрансформацията на тези антихистаминни средства при пациенти, които го вземат едновременно с тези съединения. Предвид на възможния риск едновременното използване на тези лекарствени средства с fluconazole е противопоказано.

Хидрохлоротиазид: Проучване, при което здрави доброволци приемат fluconazole заедно с хидрохлоротиазид за по-дълго време, показва повишени плазмени нива на fluconazole (повишение с 40 %). Този резултат не налага промяна в схемата на дозиране на fluconazole при пациенти, които едновременно използват диуретици.

Вещества, съдържащи сулфанилурей: Fluconazole увеличава плазмените нива и удължава времето на полуелиминиране на едновременно приложени перорални сулфанилурейни съединения (глибенкламид, глипизид и толбутамид). Нивата на кръвната захар трябва да се мониторира по-внимателно при пациенти използващи едновременно fluconazole и тези вещества, като дозата на хипогликемичните средства трябва да се приспособи, ако това е необходимо.

Мидазолам, триазолам: Fluconazole потенцира ефекта на краткотрайно действащите бензодиазепинови хипнотици. Продължителното прилагане на мидазолам е свързано с 3.5 пъти по-високия AUC в сравнение с нормалните нива; при триазолама AUC е 2 пъти по-висока в сравнение с нормалните нива.

Фенитоин: Едновременното прилагане на fluconazole и фенитоин води до значително увеличение нивото на фенитоина.

Рифампицин: Едновременното прилагане на fluconazole и рифампицин скъсява с около 20 % времето на полуелиминиране на fluconazole.

Рифабутин: Fluconazole потенцира ефекта на рифабутин като увеличава ефекта му с 80 % и чрез това вероятно и неговата токсичност.

Цизаприд: Fluconazole може да инхибира биотрансформацията на цизаприда, което може да доведе до повишена токсичност на цизаприда и повишен риск от развитието на злокачествена аритмия.

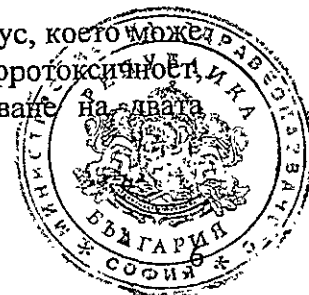
Циклоспорин: Fluconazole увеличава значително плазмените нива на циклоспорин А при пациенти с бъбречна трансплантация, докато при други случаи това увеличение е незначимо. Затова при едновременно приложение на fluconazole и циклоспорин трябва да се мониторира нивата на циклоспорина.

Теофилин: Fluconazole увеличава плазмените нива на теофилина.

Зидовудин: Fluconazole в по-високи дози (400 mg и повече) значително увеличава плазмените нива на зидовудина.

Амфотерицин В: Механизмът на действие на двете антимикотични средства води до антагонизъм на техните общи ефекти. Практиката обаче показва, че полученият ефект (антагонистичен, адитивен или вероятно синергистичен) зависи от това, кое от двете активни вещества се прилага първо и кои видове гъбички са налице.

Такролимус: Fluconazole увеличава плазмените нива на такролимус, което може да доведе до клинични прояви на неговата токсичност (нефротоксичност, хипергликемия и хиперкалиемия). При едновременно използване на двата



препарата е необходимо да се мониторираат плазмените нива на такролимус и евентуално да се намали неговата доза.

Орални контрацептиви: При едновременно приложение на орални контрацептиви и fluconazole се наблюдава както леко увеличение, така и леко намаление на хормоналните нива (естрадиол, левоноргестрел). При едновременното им приложение пациентите трябва да се мониторираат за евентуални странични ефекти на хормоните (особено тези, дължащи се на естрадиола).

4.6. Бременност и кърмене

При бременни жени fluconazole е използван рядко. При експериментални животни fluconazole предизвиква нежелани ефекти върху плода само във високи дози, които в същото време са токсични за животните-майки. Тези находки не се отнасят за терапевтичните дози на fluconazole. Fluconazole не трябва да се прилага на бременни жени с изключение на пациентки с тежки животозастрашаващи микотични инфекции, при които очакваната полза от лечението компенсира потенциалния риск за плода. Fluconazole се излъчва с кърмата в концентрации, сходни с тези в плазмата; затова е неподходящо да се дава на майки кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Практическият опит показва, че лечението с fluconazole не повлиява способността за шофиране на моторни превозни средства или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Fluconazole обикновено се понася добре. Най-често наблюдаваните нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт. Те включват анорексия, диспепсия с болка, диария и метеоризъм. Други нежелани ефекти са главоболие и кожни обриви.

При някои пациенти, особено тези със СПИН и злокачествени тумори, лечението с fluconazole или подобни препарати води до промени в бъбречната функция, хематологичните показатели и до нарушения в показателите на чернодробната функция (виж Специални предупреждения), но клиничната значимост на всички тези находки е спорна и тяхната връзка с лечението е съмнителна. При обстоятелства, където не е установена очевидна причинна взаимовръзка, бяха наблюдавани екфолиативни кожни заболявания (виж Специални предупреждения), гърчове, левкопения, тромбоцитопения и алоpecia.

Когато пациенти, лекувани за повърхностни микотични инфекции, развият кожен обрив, който може да се очаква при лечението с fluconazole, то лечението трябва да се прекрати. Когато се развие екзантем на кожата при пациенти, лекувани за инвазивни микози е необходимо да се мониторираат внимателно и когато се развие булозен дерматит, лечението трябва незабавно да се прекрати. Анафилаксия след лечение с fluconazole или други азолови съединения е наблюдавана рядко.

4.9. Предозиране

Съобщава се за 1 случай на предозиране с fluconazole. 42-годишен пациент, заразен със СПИН, разви халюцинации и параноидно поведение след



поглъщането на 8200 mg fluconazole. Пациента беше приет в болница и неговото състояние се овладя за 48 часа.

При предозиране може да се наложи симптоматично лечение (с поддържащи мерки и стомашна промивка). Fluconazole се излъчва главно с урината. Неговото елиминиране може да се ускори чрез форсирана диуреза. Една 3 часова хемодиализа намалява плазмените му нива с около 50 %.

5. Фармакологични данни

Фармакотерапевтична група

Системни антимикотични средства

5.1. Фармакодинамични свойства

Fluconazole е триазолово антимикотично средство, което специфично инхибира синтеза на ергостерол в мембраните на гъбичките чрез блокиране на ензима цитохром P-450 в гъбичките. При хора блокирането на този ензим благодарение на неговата висока специфична антимикотична активност е клинично незначимо. Най-чувствителни към fluconazole са следните микроорганизми: видовете *Candida*, *Cryptococcus*, *Microsporum* и *Trichophyton*. Fluconazole е ефективен също срещу ендемични микотични инфекции, причинени от *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включително вътречерепни инфекции) и *Histoplasma capsulatum*.

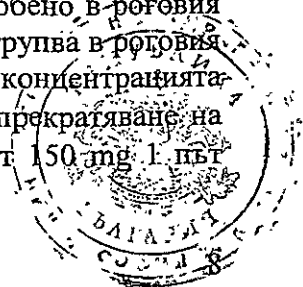
Резистентните щамове включват *Candida krusei* и *Candida glabrata*; fluconazole не е подходящ за лечение на инфекции с *Aspergillus* и *zygomycosis*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на fluconazole са сходни след неговото интравенозно или перорално приложение. При орално приложение fluconazole се резорбира добре; неговите плазмени нива (и системна бионаличност) достигат 90 % след интравенозно приложение. Когато се приема заедно с храна, резорбцията на fluconazole не се повлиява. Когато се приема на гладно, максимални плазмени концентрации се наблюдават след 30-90 мин. и неговото време на полуелиминиране е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на приетата доза. След повторно приложение на 1 дневна доза равновесни плазмени концентрации в 90 % се достигат в течение на 4-5 дни.

Прилагането на начална доза (през първия ден на лечение), възлизаща на удвоената обикновена дневна доза, води до достигане на равновесно състояние още на втория ден от лечението. Обемът на разпределение на препарата приближава този на водата в човешкия организъм. Свързването с плазмените протеини е ниско (11 до 12 %).

Fluconazole преминава добре във всички телесни тъкани и течности. Концентрациите на fluconazole в слюнката и храчките са еднакви с тези в плазмата, концентрациите на fluconazole в гръбначно-мозъчната течност при пациенти с микотичен менингит са около 80 % от съответните плазмени концентрации. Fluconazole достига високи концентрации в кожата и те са по-високи от тези в серума, високи концентрации се достигат особено в роговия слой, епидермиса и дермата както и в отделената пот. Той се натрупва в роговия слой на кожата. Една дневна доза от 50 mg е свързана с концентрацията fluconazole, равна на 73 µg/g тъкан след 12 дни и 7 дни след прекратяване на лечението концентрацията е все още 5.8 µg/g тъкан. Дозата от 150 mg 1 път



седмично води до концентрация на fluconazole в роговия слой от 23.4 µg/g тъкан на седмия ден и 7 дни след втората доза концентрацията е 7.1 µg/g тъкан.

Концентрацията на fluconazole в ноктите след 4 месеца лечение с доза от 150 mg 1 път седмично е 4.05 µg/g тъкан в ноктите на здрави лица и 1.8 µg/g в засегнатите нокти. Нивото на fluconazole може да се измери все още в ноктите 6 месеца след прекратяване на лечението.

Най-значимият път на екскреция са бъбреците; около 80 % от приетата доза се появява в урината в непроменен вид. Клирънсът на fluconazole е правопропорционален на креатининовия клирънс. Наличието на метаболити в кръвната циркулация не е установено. Дългото време на полуелиминиране на елиминиране от плазмата дава възможност за използването на единична доза при вагинална кандидомикоза и използването на дози 1 път дневно и 1 път седмично при други показания.

Проведено бе проучване при което бяха сравнени концентрациите в слюнката с концентрациите в плазмата след прилагането на 1 доза от 100 mg fluconazole, която бе приложена под формата на суспензия, оставаща 2 мин. в устата и тогава погълцана, или същата доза, приета като капсули. Употребата на суспензия бе съпроводена с най-високата концентрация fluconazole в слюнката 5 мин. след приемането и беше 182 пъти по-висока отколкото концентрацията, достигната в слюнката 4 часа след приемането на капсулите. Приблизително 4 часа по-късно AUC (0-96) в слюнката бе значително по-висока при суспензията в сравнение с капсулите. Не бяха наблюдавани различия при елиминирането от слюнката и на фармакокинетичните показатели в плазмата при двете лекарствени форми на препарата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенни свойства:

Не бе доказана канцерогенна активност на fluconazole при мишки и плъхове, третирани перорално с дози 2, 2.5, 5 или 10 mg/kg дневно (около 2-7 пъти по-високи от тези препоръчвани при хора) в продължение на 24 месеца. При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg дневно, бяха отбелязани по-често случаи на хепатоцелуларен аденом.

Мутагенни свойства:

След активиране на метаболизма, но също и без такова активиране, fluconazole показва отрицателни резултати при теста за мутагенност, проведен при 4 щамове на *S. typhimurium* и при лимфома на мишки тип L5178Y. Цитогенетични проучвания *in vivo* (клетки от костен мозък на мишки след орално приложение на fluconazole) и *in vitro* (човешки лимфоцити, третирани с fluconazole в доза 1000 µg/ml) не показаха никакви прояви на хромозомни мутации.

Фертилитет:

Fluconazole не повлиява фертилитета на мъжки и женски плъхове, третирани перорално с дневни дози от 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в дози от 5, 25 или 75 mg/kg, но все пак началото на раждането бе леко забавено при перорални дози от 20 mg/kg. При перинатално проучване на плъхове, на които fluconazole се прилагаше венозно в дози 5, 20 и 40 mg/kg, няколко женски плъхове показаха функционално нарушение на маточните контракции и удължаване на раждането. Засегнатите женски плъхове получаваха препарата в дози 20 mg/kg и 40 mg/kg.

Дози от 5 mg/kg не повлияват раждането. Нарушенията на раждането са свързани с увеличен брой мъртвородено потомство и увеличената неонатална



смъртност съответно на използваните дози. Ефектът върху раждането е свързан с намаление на концентрациите на естрогените специфично за третираните видове, причинено от прилагането на високи дози fluconazole. Подобни хормонални промени не са установени при жени, лекувани с fluconazole.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Мусомах 100: lactose monohydrate, maize starch, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, patent blue, yellow ferric oxide, gelatin, black ink.

Мусомах 50, 150, 200: lactose monohydrate, maize, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, patent blue, gelatin, black ink

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Съхранение

Да се съхранява на сухо място при температура до 25°C.

6.5. Вид на опаковката

Вид на опаковката: PVC или PVC/PE/PVDC блистер, алуминиево фолио, листовка и картонена кутия.

Размер на опаковката: Мусомах 50: 7, 28 или 70 капсули

Мусомах 100: 7, 28 или 70 капсули

Мусомах 150: 1 капсула

Мусомах 200: 7 капсули

6.6. Указания за употреба

За перорално приложение.

7. Притежател на разрешението за употреба

Leciva a.s., Prague, Czech Republic

8. Регистрационен номер

9. Дата на разрешаване за употреба/ Дата на удължаване на разрешението

10. Дата на последната редакция на текста

041199

BG 231000

