

RGD: 56311/EN/1
31.05.2006

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Mycosyst 200 mg/100 ml solution for infusion

Микосист инфузионен разтвор 200 mg/100 ml



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-13481/07-07-06	
697/2006.06	Менц.

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mycosyst 200 mg/100 ml solution for infusion
Микосист инфузионен разтвор 200 mg/100 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 100 ml съдържа 200.0 mg fluconazole.
(За помощните вещества виж т. 6.1.)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Системни инфекции

Системна кандидоза: кандидемия, дисеминирана кандидоза (инфекции на ендокарда, перитонеума, дихателната система, очите и урогениталния тракт), с изключение на инфекции, причинени от *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

Системни *криптококови* инфекции, като инфекции на дихателната система и на кожата (кожа и лигавици), както и криптококов менингит.

За профилактика на рецидиви на криптококови инфекции и орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.

За лечение на пациенти, изложени на риск от кандидозни или криптококови инфекции при трансплантация, антибиотична, цитостатична или имunosупресивна терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза флуконазол е в зависимост от естеството и тежестта на инфекцията.

Лечението трябва да продължи дотогава, докато клиничната и лабораторната находки покажат отстраняване на патогенния причинител.

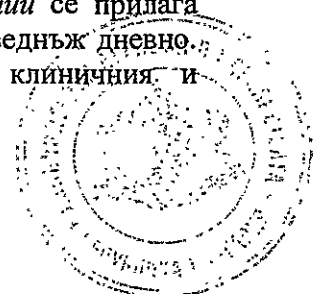
Преждевременното прекъсване на лечението може да доведе до рецидиви. При пациенти със СПИН и криптококов менингит обикновено се налага продължително лечение.

Възрастни:

Кандидемия, дисеминирана кандидоза и други инвазивни *Candida* инфекции се лекуват обикновено с 400 mg през първия ден и 200-400 mg дневна доза през следващите дни. Продължителността на терапията е в зависимост от подобрението в състоянието на пациента.

При *криптококов менингит* и други *криптококови* инфекции се прилага доза от 400 mg през първия ден, след което по 200-400 mg веднъж дневно.

Продължителността на лечението е в зависимост от клиничния и



микологичния отговор, но при криптококов менингит продължава най-малко 6 до 8 седмици.

За профилактика на рецидиви от криптококов менингит при пациенти със СПИН се прилага дневна доза от 200 mg с продължителност, каквато е необходима след основното лечение.

Деца:

Както за аналогичните инфекции при възрастни, дозировката и продължителността на лечение трябва да се определят индивидуално, въз основа на клиничния и микологичния отговор. Флуконазол обикновено се прилага като еднократна дневна доза. При лечение на деца не трябва да се превишава максималната дневна доза за възрастни.

Системни *Candida* или криптококови инфекции: Препоръчаната дозировка е 6-12 mg/kg телесно тегло през първия ден, в зависимост от тежестта на заболяването.

За профилактика: При имунокомпрометирани деца (в зависимост от тежестта на неутропенията) се препоръчва доза от 3-12 mg/kg телесно тегло дневно.

При деца с увредена бъбречна функция дневната доза трябва да бъде намалена в съответствие с дадените указания за възрастни.

Деца на възраст под 4 седмици:

През първите 2 седмици от живота се използва същата доза, както при по-големи деца, но приложена на всеки 3 дни, т.е. на всеки 72 часа, тъй като новородените елиминират по-бавно флуконазола. През третата и четвъртата седмица от живота се прилага същата доза, но на всеки втори ден, т.е. на всеки 48 часа.

Старческа възраст:

При нормална бъбречна функция могат да се използват обичайните дози. При увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 50 ml/min) се изисква намаление на дозата.

Увредена бъбречна функция (включително и деца):

Дозата трябва да бъде намалена в зависимост от тежестта на бъбречното увреждане (виж по-долу). В случай на приложение на еднократна доза (при вагинална кандидоза) не е необходима промяна на дозата. При продължителна терапия на пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се започне с натоварваща доза от 50-400 mg. След това обаче трябва да се коригират дозовия интервал или дозата в съответствие с креатининовия клирънс, както е показано по-долу:

<u>Креатининов клирънс</u> ml/min	<u>Дозов режим</u>
> 50	обичайната доза на всеки 24 ч.
< 50	1/2 от обичайната доза на всеки 24 ч.
Пациенти на редовна хемодиализа	обичайната доза след всяка хемодиализа

В зависимост от клиничното състояние на пациента флуконазол може да се прилага като интравенозна инфузия (макс. 10 ml/min).



Преминаването на пациента от интравенозно към орално лечение (или обратно) не изисква промяна на дневната доза. Дневната доза не зависи от начина на приложение.

В 100 ml инфузионен разтвор се съдържат 200 mg флуконазол, разтворен в 0.9% разтвор на натриев хлорид, което съответства на йонно съдържание от 15 mmol Na⁺ и Cl⁻. Съставът и обемът на инфузионния разтвор трябва да се имат предвид в случаите на пациенти, при които се изисква ограничаване приема на течности или натрий.

Интравенозният разтвор за инфузия е съвместим със следните инфузионни разтвори:

- декстроза 20%
- разтвор на Ringer (KCl 0.30 g; CaCl₂ x 6H₂O 0.5 g; NaCl 8.6 g; water for injections до 1000 ml)
- калиев хлорид в декстроза (KCl 3.80 g; anhydrous glucose 33.75 g; 0.1 N HCl 5 g; water for injections до 1000 ml)
- натриев бикарбонат инфуз. разтвор (NaHCO₃ 13 g; water for injections до 1000 ml);
- физиологичен разтвор (0.9%).

Въпреки че няма категорични съобщения за несъвместимост, употребата с други инфузионни разтвори не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към флуконазол или други азолови производни.

Едновременното приложение с цизаприд, терфенадин или астемизол е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол.

Флуконазол не трябва да се прилага при пациенти с вродено или придобито удължаване на QT-интервала.

Флуконазол не трябва да се използва едновременно с други лекарства удължаващи QT-интервала, като антиаритмици от клас IA и III.

Флуконазол не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения, особено хипокалиемия и хипомагнезиемия.

Флуконазол не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

Флуконазол не трябва да се употребява по време на бременност (с изключение на животозастрашаващи случаи) и кърмене (виж раздел 4.6).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Рядко могат да се появят анафилактични реакции.

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими трябва да бъдат внимателно изследвани за чернодробни заболявания по време на лечение с флуконазол.

Макар че рядко се наблюдава хепатотоксичност и не е доказана връзката с терапията с флуконазол, лечението с флуконазол трябва да бъде



преустановено при симптоми, подсказващи появата на чернодробно увреждане. Хепатотоксичният ефект на флуконазол е обикновено обратим след спиране на лечението.

Ако се появи обрив при пациент на лечение от суперфициална гъбична инфекция, който да бъде отдаден на флуконазол, по-нататъшната терапия с това средство трябва да се прекрати.

При поява на кожни обриви по време на лечение с флуконазол на пациенти с инвазивни гъбични инфекции е необходимо непосредствено медицинско наблюдение. При по-тежко изразени кожни реакции терапията с флуконазол трябва да се спре (възможна е появата на синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, булозни лезии, мултиформена еритема).

Пациенти с придобит имунен дефицит са по-предразположени към развитие на тежки кожни реакции. Болни от СПИН рядко развиват такива симптоми по време на лечение с флуконазол и други лекарства, предизвикващи ексфолиативни кожни реакции. Ако се появят обриви при пациенти с инвазивни или системни гъбични инфекции, болните трябва да бъдат внимателно наблюдавани, а при поява на булозни лезии или ексудативна мултиформена еритема, терапията с флуконазол трябва да се прекрати.

В 100 ml инфузионен разтвор се съдържат 200 mg флуконазол, разтворен в 0.9% разтвор на натриев хлорид, което съответства на йонно съдържание 15 mmol Na⁺ и Cl⁻. Съставът и обемът на инфузионния разтвор трябва да се имат предвид в случаите на пациенти, при които се изисква ограничаване приема на течности или натрий.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия Следните комбинации са противопоказани:

Цизаприд (субстрат на CYP3A4): Съобщава се за сърдечни събития, включително torsades de pointes, при пациенти приемащи флуконазол едновременно с цизаприд. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано.

Терфенадин (400 mg или повече, субстрат на CYP3A4): Проведени са проучвания на взаимодействие, поради появата на сериозни сърдечни дисритмии вторично в следствие на удължаване на QT-интервала при пациенти приемащи азолни антимикотични агенти заедно с терфенадин. Проучване с 200 mg флуконазол дневно не показва удължаване на QT-интервала. Друго проучване с 400 mg и 800 mg флуконазол дневно е показало, че 400 mg или повече флуконазол дневно значително повишава плазменото ниво на терфенадин, когато се приема едновременно. Едновременното приложение на флуконазол и терфенадин е противопоказано.

Свръхдоза астемизол са довели до удължаване на QT-интервала и тежка вентрикуларна аритмия, torsades de pointes и сърдечен арест. Едновременното приложение на астемизол и флуконазол е противопоказано.



поради вероятността от сериозни, потенциално фатални, сърдечни ефекти (виж раздел 4.3).

Следните комбинации не са препоръчителни:

- Орални антикоагуланти от кумаринов тип

Протромбиновото време може да се удължи (до 12% според измерванията), поради което при пациенти на орална антикоагулантна терапия трябва да се наблюдава протромбиновото време. Опитът е показал, че са възможни случаи с поява на кръвотечения, напр. контузии, кървене от носа, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена.

- Орални антидиабетни средства от сулфанилуреен тип

При здрави доброволци флуконазол удължава времето на полуелиминиране на тези лекарства, ако се прилагат едновременно. Флуконазол и орални сулфанилуреини продукти могат да се прилагат едновременно при диабетно болни, но трябва да се има предвид възможността за хипогликемичен епизод.

- Хидрохлоротиазид

При здрави доброволци хидрохлоротиазид повишава с 40% плазмената концентрация на флуконазол. Това взаимодействие трябва да се има предвид, ако едновременно се използват флуконазол и тиазидни диуретици, но не е необходима промяна в дозовия режим на флуконазол.

- Фенитоин

Плазменото ниво на фенитоин се увеличава значително при едновременно приложение с флуконазол. При комбинирана употреба трябва да се наблюдава концентрацията на фенитоина.

- Рифампицин

Ако флуконазол се прилага при пациенти на продължително лечение с рифампицин, се наблюдава намаление с 25% на площта под абсорбционната фаза на кривата “време-плазмени концентрации” на флуконазола, а времето на полуелиминиране се намалява с 20%. При комбинирано приложение на флуконазол и рифампицин трябва да се обсъди увеличение на дозата на флуконазол.

- Рифабутин

Едновременното приложение на флуконазол и рифабутин води до повишаване на серумните нива на рифабутин. Има съобщения за увеит при пациенти, лекувани едновременно с флуконазол и рифабутин. Поради това такива пациенти трябва внимателно да се наблюдават.

- Циклоспорин

При пациенти с костно-мозъчна трансплантация флуконазол няма значим ефект върху циклоспориновото ниво при доза 100 mg дневно. Според единични съобщения обаче, при пациенти с бъбречна трансплантация, флуконазол в доза от 200 mg дневно повишава концентрацията на циклоспорин. Когато се прилагат комбинирано флуконазол и циклоспорин, се препоръчва мониториране на циклоспориновите плазмени нива.

- Теофилин



В плацебо-контролирано клинично изпитване с приложение на дневни дози от 200 mg флуконазол в продължение на 14 дни е наблюдавано намаление на плазмения клирънс на теофилина средно с 18%. В случаите с използване на високи дози теофилин се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, като при наличие на токсични симптоми дозата на теофилина трябва да бъде намалена.

- *Орални контрацептиви*

Дневни дози от 50 mg флуконазол не повлияват плазменото ниво на комбинираните контрацептивни средства при здрави жени.

При приложение на дневни дози от 200 mg флуконазол площта под кривата "време-плазмени концентрации" (AUC) на етинилестрадиола и левоноргестрела е увеличена съответно с 40% и 24%. Според данните от тези изпитвания, повторните дози флуконазол вероятно не повлияват контрацептивното действие на комбинираните орални контрацептиви.

- *Зидовудин*

В две кинетични проучвания при едновременно приложение на зидовудин и флуконазол е наблюдавано значително увеличение на AUC (площта под кривата "време-плазмени концентрации") на зидовудин - съответно с 20% и 74%. Ето защо е необходимо мониториране на концентрациите на зидовудин и корекция на неговата доза.

- *Бензодиазепини (с краткотрайно действие)*

След орално приложение на мидазолам заедно с флуконазол, в резултат е наблюдавано съществено увеличение на концентрациите на мидазолам и психомоторни ефекти. Това действие върху мидазолама се проявява по-изразено след орален прием на флуконазол, отколкото при интравенозно приложение. При необходимост от едновременна терапия с бензодиазепин на пациенти, лекувани с флуконазол, трябва да се има предвид намаление на дозата на бензодиазепина и внимателно наблюдение на пациентите.

- *Такролимус*

Има съобщения за наблюдавано взаимодействие при едновременно приложение на флуконазол и такролимус, водещо до увеличени серумни концентрации на такролимус. Съобщава се за нефротоксичност при пациенти, на които едновременно са прилагани флуконазол и такролимус. Пациентите, получаващи такролимус и флуконазол едновременно, трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Абсорбцията на флуконазол не се повлиява от едновременното приемане с храна, циметидин, антиацидни средства или лъчетерапия на цялото тяло при пациенти с костно-мозъчна трансплантация.

Не са известни други лекарствени взаимодействия за флуконазол. Въпреки това, винаги трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия, ако флуконазол се прилага едновременно с други лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене



Бременност

Няма подходящи или добре контролирани клинични проучвания при бременни жени. Има съобщения за многобройни вродени аномалии при деца, чиито майки са лекувани от кокцидомикоза в продължение на три или повече месеца с висока доза (400-800 mg дневно) флуконазол. Взаимовръзката между употребата на флуконазол и тези случаи не е ясна. Нежелани действия върху фетуса са наблюдавани при животни само при високи дозови нива, което се свързва с токсичност върху майката. Въпреки това, бременни жени не трябва да бъдат лекувани с флуконазол, освен в случай на животозастрашаваща тежка гъбична инфекция, ако потенциалната полза оправдава възможния риск за плода.

Кърмене

Флуконазол се екскретира в майчиното мляко в концентрации, аналогични на плазмените. Следователно продуктът е противопоказан през периода на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини
Опитът с флуконазол показва, че няма вероятност терапията да увреди способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции
Флуконазол обикновено се понася добре. Най-честите нежелани реакции включват *стомашно-чревни оплаквания* като гадене, повръщане, болка в долната част на корема, метеоризъм и диария.

Следващата най-често наблюдавана нежелана реакция са *кожните обриви*.

Симптоми на ЦНС: възможна е също появата на главоболие.

При някои пациенти, лекувани с флуконазол, които страдат от тежко основно заболяване (напр. злокачествено заболяване, СПИН), са наблюдавани нарушения на хемопоезата, бъбречни и чернодробни увреждания, но клиничното значение на уврежданията и тяхната взаимовръзка с терапията с флуконазол не са доказани.

Черен дроб и жлъчка: Наблюдавана е хепатотоксичност, рядко включително и фатални случаи, повишение на стойностите на алкалната фосфатаза, билирубина, SGOT и SGPT.

Понякога, подобно на другите азолови производни, е възможно флуконазол да провокира *анафилактична реакция*.

4.9. Предозиране
Препоръчва се симптоматично лечение и стомашна промивка. Форсираната диуреза увеличава бъбречното елиминиране на флуконазола. Хемодиализа с продължителност от 3 часа намалява с 50% плазменото ниво на флуконазола.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



АТС код: J02A C01

Според химичната структура флуконазол е системно антимикотично съединение от бис-триазолов тип. Антимикотичното действие се дължи на специфично потискане на синтеза на ергостерол, който е жизнено необходима съставка на гъбичната клетъчна мембрана.

Продуктът е ефективен при системни инфекции от *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Флуконазол преминава през кръвно-мозъчната бариера, поради което може успешно да се използва за лечение на вътречерепни инфекции.

Флуконазол е ефективен при инфекции (вкл. вътречерепни), причинени от *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, а също така при инфекции от щамове на *Microsporium* и *Trichophyton*.

Флуконазол също така е показал активност при животински модели с ендемични микози, включително инфекции с *Blastomyces dermatitidis*, с *Coccidioides immitis*, включително вътречерепна инфекция, както и с *Histoplasma capsulatum* при нормални и имunosупресирани животни.

Флуконазол е с висока специфичност към гъбичната система цитохром Р-450. По тази причина еднократна доза от 50 mg флуконазол не влияе върху плазмените концентрации на тестостерона при мъже и плазмените концентрации на стероидите при жени с детероден потенциал.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на флуконазол са подобни след орално и интравенозно приложение. Съединението има добра орална абсорбция и бионаличността надвишава 90% при здрави доброволци в сравнение с интравенозното му приложение.

Максимална плазмена концентрация се достига за 1-2 часа след орално приложение. Времето на полуживот е около 30 часа. Едновременното приемане с храна не повлиява абсорбцията на флуконазол.

При прилагане на еднократни дневни дози 90% от "равновесните" плазмени концентрации се достигат за 4 до 5 дни. Свързването на флуконазол с плазмените протеини е 11-12%. Съединението се разпределя във всички видове телесни течности. При микотичен менингит концентрацията на флуконазол в гръбначно-мозъчната течност (ликвора) може да достигне до 80% от плазмените концентрации.

Бъбречната екскреция е основен път на елиминиране. Около 80% от приложената доза се елиминира чрез урината в непроменен вид и допълнително 11% под формата на метаболити.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Флуконазол е с ниска остра токсичност, приложен орално при мишки и плъхове. Токсикологичните свойства на флуконазол са проучени при изследвания на субхроничната и хроничната токсичност върху три животински вида (мишки, плъхове, кучета), третирани орално с дози от 5-30 mg/kg и интравенозно с дози от 2.5-10mg/kg, съответно. Въз основа на данни от хистопатологичните находки е доказано, че основен таргетен орган за проява на токсичността на флуконазол е черният дроб. На заден план в



този извод е фармакологичният ефект на флуконазол, т.е потискане биосинтезата на ергостерола на гъбичките, действащо върху системата цитохром Р-450. Този ефект, макар и в по-малка степен, може също така да бъде наблюдаван при бозайниците.

Не са установени доказателства за потенциално канцерогенно действие на флуконазол при мишки и плъхове, третирани орално с дози от 2.5, 5 или 10 mg/kg дневно. Наблюдавана е повишена честота на поява на хепатоцелуларни аденоми при мъжки плъхове, третирани с доза от 5 и 10 mg/kg дневно.

Изследванията за мутагенност на флуконазол (Ames тест, лимфома при мишки, костно-мозъчен тест при гризачи и тест с човешки лимфоцити) не са показали проява на генно токсично действие.

При изследвания за токсичност върху репродуктивността, извършени при плъхове и зайци, с прилагане на орални дози от 5, 10 или 20 mg/kg флуконазол, не са установени доказателства за токсичен ефект: флуконазол не е повлиял фертилитета на мъжките или женските животни, времетраенето на бременността, хода на раждането, броя на котилото, преживяемостта или развитието на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества Sodium chloride, water for injections

6.2. Несъвместимости

Интравенозният разтвор за инфузия е съвместим със следните инфузионни разтвори:

- декстроза 20%
- разтвор на Ringer (KCl 0.30 g; CaCl₂ x 6H₂O 0.5 g; NaCl 8.6 g; water for injections до 1000 ml)
- калиев хлорид в декстроза (KCl 3.80 g; anhydrous glucose 33.75 g; 0.1 N HCl 5 g; water for injections до 1000 ml)
- натриев бикарбонат инфуз. разтвор (NaHCO₃ 13 g; water for injections до 1000 ml);
- физиологичен разтвор (0.9%).

Флуконазол може да се инфузира през съществуващата линия с един от гореизброените разтвори.

Въпреки че няма категорични съобщения за несъвместимост, не се препоръчва употребата с други инфузионни разтвори.

6.3. Срок на годност 2 години

6.4. Специални препоръки за съхранение Няма специални препоръки за съхранение.



- 6.5. Данни за опаковката**
Инфузионен флакон от 100 ml с инжекционна гумена запушалка за инфузионни продукти и комбинирана капачка flip-off.
- 6.6. Препоръки при употреба/манипулиране**
Няма специални указания за употреба.
- 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21., Hungary
- 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
20010376
- 9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
2001
- 10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
30 май 2006

