

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 6334, 6335, 6336 разрешение за употреба № 14-11.02г	
627/22.10.02	<i>Милев</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**DIFLUCAN\***  
(Fluconazole)

### 1. ИМЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЯ ПРОДУКТ DIFLUCAN

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

DIFLUCAN съдържа като лекарствено вещество fluconazole под формата на капсули от 50 mg и 150mg и разтвор за интравенозно приложение с концентрация 2 mg/ml във физиологичен разтвор.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсули и разтвор за интравенозно приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Лечението с fluconazole може да се започне и преди получаването на резултатите от културелното и другите лабораторни изследвания. В случай, че е необходимо след получаване на тези резултати терапията може съответно да се промени.

1. Криптококова болест, в това число криптококов менингит и инфекции с различна локализация (напр. белодробна, кожна). Лекарствения 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.

2. Системна кандидоза, включително кандидемия, дисеминирана кандидоза или други форми на инвазивна кандида инфекция: кандидозни перитонити, ендокардити, инфекции на очите, белодробни и уроинфекции. Лекарствения 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.

3. Кандидоза на лигавиците. Към този вид инфекции се отнасят орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонална кандидоза, кандидурия, кожнолигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (при пациенти със зъбни протези). Fluconazole може да се прилага при пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани болни. Лекарството се прилага за предотвратяване на рецидиви от орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.

4. Генитална кандидоза. Остра и рекурентна вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите / три и повече епизода в годината /. Кандидозен баланит.

5. Профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.

6. Дерматомикози, в това число tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium / onychomycosis / и кожна кандидоза.

7. Дълбоки ендемични микози – при имунокомпетентни пациенти, кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмаза.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза флуконазол се определя според естеството и тежестта на инфекцията. В повечето случаи вагиналната кандидоза се овладява с еднократна доза. При инфекции, при които е необходимо да се прилага по-продължително флуконазол, продължителността на лечението се определя докато клиничните симптоми и лабораторните резултати показват, че активната микотична инфекция е остранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рекурентни пристъпи на инфекцията. При пациенти, заразени със СПИН и криптококов менингит или



Рекурентна орофарингеална кандидоза, обикновено е необходимо провеждане на поддържаща терапия с цел предотвратяване на рецидиви.

### При възрастни

1. Обичайната доза при криптококов менингит или криптококови инфекции с различна локализация през първия ден е 400 mg, след което терапията продължава с 200 - 400 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението при криптококови инфекции зависи от клиничното и микологичното повлияване, но обикновено е минимум 6-8 седмици за криптококов менингит. ✓

Превантивно срещу рецидивите на криптококов менингит при пациенти, заразени със СПИН, след приключване на курса първична терапия, fluconazole може да се прилага ежедневно в доза 200 mg неопределено дълго време. ✓

2. Обичайната доза при кандидемия, дисеминирана кандидоза и други инвазивни кандидозни инфекции е 400 mg през първия ден, след което терапията продължава с 200 mg ежедневно. В зависимост от клиничното повлияване дозата може да се увеличи до 400 mg дневно. Продължителността на терапията се базира на клиничния отговор. ✓

3. При орофарингеална кандидоза обикновено дозата е 50-100 mg веднъж дневно в продължение на 7 - 14 дни. При необходимост лечението може да продължи и по-дълго при имунокомпрометирани пациенти. При атрофична кандидоза на лигавицата на устната кухина, етиологично свързана със зъбни протези, дозата е 50 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни, като заедно с това се препоръчва обработване на протезата с антисептичен разтвор. ✓

При други кандидозни инфекции на лигавиците (с изключение на вагиналната кандидоза, виж по-долу), напр. езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, кожнолигавична кандидоза и други, ефективната доза е обикновено 50 - 100 mg дневно в продължение на 14-30 дни. ✓

При рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН, след първоначалния пълен курс лечение, fluconazole се назначава за профилактика в доза 150 mg един път седмично. ✓

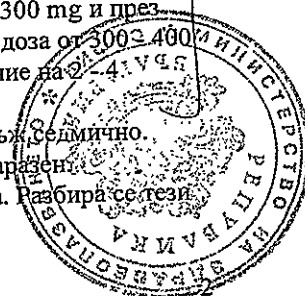
4. При вагинална кандидоза се прилага една капсула 150 mg fluconazole еднократно през устата. За предотвратяването на рекурентни епизоди на вагинална кандидоза се използва доза 150 mg един път месечно. Продължителността на лечението е индивидуална, като може да варира от 4 до 12 месеца. При някои пациентки може да се наложи по-често прилагане. При кандидозен баланит се назначава еднократен прием на доза 150 mg fluconazole. ✓

5. Препоръчаната профилактична доза за предотвратяване на кандидозни инфекции е между 50 и 400 mg, приемани веднъж дневно, според съществуващия риск за развитие на микотична инфекция. При пациенти, при които съществува значителен риск за развитие на системни инфекции, напр. пациенти с тежка и продължителна неутропения, препоръчаната дневна доза е 400 mg в един прием дневно. Приложението на флуконазол трябва да започне няколко дни преди очакваното настъпване на неутропенията и да продължи 7 дни след покачване на броя на неутрофилите над 1000 клетки/ml. ✓

6. При кожни инфекции, включително tinea pedis, corporis, cruris и кожни кандидозни инфекции се препоръчват два алтернативни режима на дозиране - 150 mg веднъж седмично или 50 mg ежедневно, приети в една дневна доза. Продължителността на лечението е нормално 2 - 4 седмици, но при tinea pedis може да се яви необходимост от удължаване на лечението до 6 седмици. ✓

Препоръчаната доза при tinea versicolor е 300 mg в един прием седмично в продължение на 2 седмици; при някои пациенти може да възникне необходимост да се приложат 300 mg и през третата седмица, докато при някои пациенти може да е достатъчна еднократна доза от 300-400 mg. Алтернативна схема на дозиране е ежедневен прием на 50 mg в продължение на 4-6 седмици. ✓

При лечение на инфекция с tinea unguium, препоръчаната доза е 150 mg веднъж седмично. Лечението продължава докато заразеният нокът отпадне и се замени с нов незаразен. Израстването на ноктите на ръцете и краката трае съответно 3-6 и 6-12 месеца. Разбира се тези



срокове варират в големи граници в зависимост от индивида и неговата възраст. След успешно лечение на продължителна хронична инфекция, в някои случаи ноктите остават частично обезформени.

7. При лечение на дълбоки ендемични микози дозата варира от 200 до 400 mg дневно, при нужда за период до 2 години.

Продължителността на лечението се определя индивидуално, но в рамките на:

- 11-24 месеца при кокцидиоидомикоза
- 2-17 месеца при паракокцидиоидомикоза
- 1-16 месеца при споротрихоза
- 3-17 месеца при хистоплазмоза

#### При деца

Както при възрастните, продължителността на лечението се определя от клиничния и микологичния отговор на терапията. При деца не трябва да се надвишава максималната еднократна дневна доза определена за възрастни. Fluconazole се прилага еднократно дневно всеки ден.

Препоръчаната дневна доза fluconazole при кандидоза на лигавиците е 3 mg/kg. За по-бързо постигане на равновесни плазменни концентрации през първия ден може да се приложи натоварваща доза 6 mg/kg.

За лечение на системни кандидози и криптококови инфекции препоръчаната доза е 6 - 12 mg/kg дневно, според тежестта на заболяването.

За профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с неутропения вследствие цитотоксична химиотерапия или лъчелечение, дозата е 3 - 12 mg/kg дневно, според степента и продължителността на неутропенията (вижте дозирането при възрастни). (За деца с увредена бъбречна функция, вижте дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция).

#### Деца на възраст 4 седмици и по-малки

Новородените екскретират fluconazole бавно. През първите две седмици от живота се прилагат същата доза в mg/kg както при по-големи деца, но интервала на дозиране е на 72 часа. През третата и четвъртата седмица от живота същата доза се дава на всеки 48 часа.

#### Пациенти в напреднала възраст

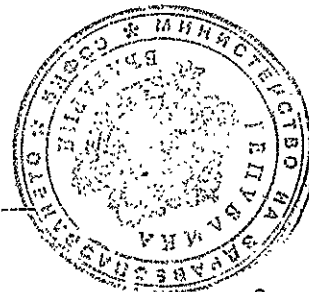
При пациенти, при които няма данни за нарушения в бъбречната функция се препоръчват същата доза и режим на дозиране, както при възрастни. При пациенти с редуцирана бъбречна функция (клирънс на креатинина < 50 ml/min) дозирането става по описания по-долу начин.

#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Fluconazole се екскретира предимно непроменен с урината. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата.

При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на fluconazole, се започва с натоварваща доза 50-400 mg, след което /според индикациите /, дневната доза се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчаната дневна доза
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярна хемодиализа	100% след всяка диализа



#### Начин на приложение

Fluconazole се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия със скорост не по-висока от 10 ml/min, като начинът на въвеждане се определя според клиничното състояние на пациента. При преминаване от парентерално към перорално лечение или обратно дневната доза не се променя. Fluconazole е разтворен във 0.9% физиологичен разтвор, като всеки 200 mg (банка от 100 ml) съдържа по 15 mmol Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>. Тъй като флуконазол е разтворен във физиологичен разтвор, при пациенти, които са на ограничаващ приема на натрий и течности режим, е необходимо съответно да бъде съобразена скоростта на въвеждане на течности.

#### **4.3. Противопоказания**

Fluconazole не се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към лекарството или сходни азолови съединения. Въз основа на данните от проучвания върху лекарствени взаимодействия, проведени с използването на многократно дозиране, е противопоказано едновременното лечение с terfenadine при пациенти, които получават многократни дози fluconazole 400 mg дневно или по-високи. Приложението на cisapride е противопоказано при пациенти приемащи fluconazole. (Вижте Раздел 4.5 – Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия).

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

В редки случаи при лечение с fluconazole се наблюдават прояви на тежки чернодробни увреждания, включително смъртни случаи, предимно при пациенти с тежко основно заболяване. В тези случаи 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 при лечение с fluconazole обикновено са обратими след прекъсване на терапията. Пациенти, при които настъпят промени на чернодробните ензимни тестове по време на лечение с fluconazole, трябва да бъдат проследявани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания. Лечението с fluconazole трябва да се прекрати при поява на клинични белези или симптоми на чернодробно заболяване, които могат да се дължат на лекарството. В някои редки случаи при лечение с fluconazole са наблюдавани развитие на ексфолиативни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермолиза. Пациенти със СПИН са по-предразположени към развитие на тежки кожни реакции към много лекарства. Ако по време на лечение с fluconazole на повърхностна гъбична инфекция се появи обрив, който може да се дължи на fluconazole, следва терапията да се преустанови. Ако обрив, който може да се дължи на fluconazole, се появи при пациенти, лекувани за инвазивни / системни микози, те трябва да бъдат проследявани внимателно и ако се развият допълнително булозни лезии или erythema multiforme, терапията да се преустанови.

Едновременното приложение на флуконазол, в дози по-ниски от 400 mg дневно, с terfenadine трябва внимателно да се мониторира (Вижте Раздел 4.5 - "Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия").

Както и при другите азоли в редки случаи е наблюдавана анафилаксия.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия**

##### Антикоагуланти

При проучване на лекарствените взаимодействия е установено, че fluconazole, приложен след въвеждане на warfarin, удължава протромбиновото време (с 12%) при здрави мъже. След пускането му на пазара, както и при другите азолови антимикотични средства, са получени съобщения за кървене (суфузии, еписпаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена), във връзка с удълженото протромбиново време при пациенти, приемащи едновременно fluconazole и warfarin. Протромбиновото време при пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти трябва да бъде внимателно мониторирано.



### Бензодиазепини (краткодействащи)

Пероралното приложение на midazolam след прием на fluconazole води до увеличение на концентрацията на midazolam и психомоторни ефекти. Този ефект на midazolam последва по-често пероралния прием на fluconazole, отколкото интравенозния. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи fluconazole, трябва да се намали дозата на бензодиазепина и пациентите да бъдат подходящо мониторирани.

### Cisapride

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

### Cyclosporin

В кинетично проучване при пациенти с бъбречна трансплантация е установено, че прилагането на 200 mg fluconazole дневно води до бавно нарастване на циклоспориновите концентрации. При друго подобно изследване, при което са въвеждани многократно 100 mg fluconazole дневно обаче, не е установена промяна на нивата на cyclosporin при пациенти с костномозъчна трансплантация. Препоръчва се мониториране на концентрациите на cyclosporin при пациенти, при които се прилага и fluconazole.

### Hydrochlorothiazide

В едно проучване на кинетиката на лекарствените взаимодействия при здрави доброволци, получаващи fluconazole, многократно е въвеждан hydrochlorothiazide, което е довело до нарастване на плазмените концентрации на fluconazole с около 40%. Ефект от такава величина не изисква промяна в режима на дозиране на fluconazole при пациенти, получаващи и диуретици, но лекарите трябва да са запознати с него.

### Перорални контрацептиви

Проведени са две кинетични проучвания на взаимодействията между комбинирани перорални контрацептиви и многократно дозиран fluconazole. Не са установени значими ефекти върху нивото на нито един от хормоните при доза на fluconazole 50 mg дневно, докато при 200 mg площта под кривата на етинил естрадиол и левоноргестрел е нарастнала съответно с 40% и 24%. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози fluconazole да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

### Phenytoin

Съвместното приложение на phenytoin и fluconazole може да доведе до клинично значимо нарастване на концентрациите на phenytoin. При необходимост от комбинирано приложение на двата препарата трябва да се мониторира концентрацията на phenytoin и съответно да се коригира дозата му, за да се поддържат терапевтични концентрации.

### Rifabutin

Има данни за наличие на взаимодействие при едновременно приложение на fluconazole и rifabutin, което води до повишаване на серумните концентрации на rifabutin. Има съобщения за увеит при пациенти, при които fluconazole и rifabutin са прилагани едновременно. Пациентите, които едновременно получават rifabutin и fluconazole, трябва да се наблюдават внимателно.

### Rifampicin

Едновременното приложение на fluconazole и rifampicin има за резултат 25% намаляване на площта под кривата и 20% скъсяване на полуживота на fluconazole. При пациенти, които получават едновременно rifampicin и fluconazole е необходимо повишаване на дозата на последния.

### Сулфанилуреини лекарства

При съвместно приложение на fluconazole и перорални сулфанилуреини лекарства (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide) при здрави доброволци е установено удължаване на серумния полуживот на пероралните антидиабетни средства. При пациенти с



диабет комбинирането на fluconazole с тези лекарства е възможно, като възможността за хипогликемични епизоди трябва да се има предвид.

#### Tacrolimus

Има съобщения за взаимодействия при едновременно приложение на fluconazole с tacrolimus, което води до повишаване на серумните концентрации на tacrolimus. Има съобщения за нефротоксичност при пациенти, при които fluconazole е прилаган едновременно с tacrolimus. Пациентите, които приемат едновременно fluconazole и tacrolimus, трябва да се наблюдават внимателно.

#### Terfenadine

Поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат от удължаване на QT<sub>c</sub>-интервала при пациенти, приемащи азолови антимиотици заедно с terfenadine, са проведени проучвания върху тези взаимодействия. При проучване, при което fluconazole е прилаган в доза 200 mg дневно не е установено удължаване на QT<sub>c</sub>-интервала. При друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 - 800 mg fluconazole, е установено, че fluconazole, приложен в дози равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на terfenadine, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на fluconazole в дози равни или по-високи от 400 mg в комбинация с terfenadine е противопоказано. (Вижте "Противопоказания"). Едновременното приложение на fluconazole в дози по-ниски от 400 mg дневно с terfenadine трябва внимателно да се мониторира.

#### Theophylline

В плацебо-контролирано проучване е установено, че въвеждането на 200 mg fluconazole в продължение на 14 дни води до 18% намаляване на плазменния клирънс на theophylline. Пациенти, които получават високи дози theophylline или при които е налице повишен риск за развитие на теофилинова токсичност, трябва да се наблюдават за симптоми на такава, докато получават и fluconazole, като терапията се коригира адекватно при развитие на токсични ефекти.

#### Zidovudine

Две фармакокинетични проучвания дават данни за увеличение нивата на zidovudine, най-вече поради забавяне превръщането на zidovudine в неговите основни метаболити. Едно проучване определя нивата на zidovudine при пациенти със СПИН и ARC преди и след 200 mg fluconazole дневно за период от 15 дни. Резултатите сочат значително покачване на AUC(20%) на zidovudine. Второто рандомизирано, двойно-кръстосано проучване за два периода определя нивата на zidovudine при HIV-инфектирани пациенти. В двата случая през период от 21 дни пациентите са получавали zidovudine 200 mg всеки 8 часа с или без fluconazole 400 mg дневно за период от 7 дни. AUC за zidovudine значително нараства (74%) по време на съвместното приложение с fluconazole. Пациенти, които получават тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани със zidovudine.

Използването на fluconazole при пациенти, които приемат заедно с него astemizole и други лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450, може да бъде свързано с повишаване на серумните концентрации на тези лекарства. При липса на окончателна информация за тези взаимодействия е необходимо внимателно приложение на тези лекарства заедно с fluconazole. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Проучвания върху взаимодействия сочат, че при едновременен прием на пероралния fluconazole с храна, cimetidine, антиациди или при тотална телесна ирадиация по повод костно-мозъчна трансплантация не настъпва клинично значима промяна в абсорбцията на fluconazole.

Лекарите трябва да знаят, че не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти, но такива могат да възникнат.

#### 4.6. Бременност и кърмене



#### Приложение по време на бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Има съобщения за множествени вродени аномалии при деца, чиито майки са лекувани с високи дози flucanazole (400 - 800 mg дневно) за 3 или повече месеца по повод на кокцидиоидомикоза. Причинно-следствената връзка между flucanazole и тези аномалии е неясна. Нежелани лекарствени реакции върху плода при животни са наблюдавани само при приложение на много високи дози flucanazole, при които са регистрирани и токсични ефекти при майката. При дози от 5 до 10mg/kg не са наблюдавани ефекти върху плода; увеличаването на феталните анатомични варианти (допълнителни ребра, дилатация на бъбречното легенче ) и забавяне на осификацията се наблюдават при 25 до 50 mg/kg и по-високи дози. При дози, вариращи от 80mg/kg (приблизително 20-60 пъти препоръчаната доза за хора ) до 320 mg/kg ембриолеталитетът у плъхове се е увеличил и са се появили аномалии у плода, включващи плаващи ребра, вродена цепка на небцето и абнормна кранио-фациална осификация. Тези ефекти се свързват с инхибиране на синтеза на естроген у плъхове и може би е резултат от известното действие на понижения естроген върху бременността, органогенезата и раждането.

Приложението по време на бременност трябва да се избягва, с изключение на случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата от лечение с flucanazole значително превишава възможния риск за детето.

#### Приложение по време на кърмене

Не се препоръчва приложението на flucanazole при жени, които кърмят, поради това, че flucanazole достига в млякото концентрации, близки до плазмените.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Опитът с flucanazole показва, че лечението с него не нарушава способността на пациентите да шофират или да работят с машини.

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

Flucanazole обикновено се понася добре.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на лечението, са:

Централна и периферна нервна система: главоболие

На кожата/ на кожните образувания: обрив

Гастроинтестинални: коремни болки, диария, флатуленция, гадене

При някои пациенти, особено такива с тежки основни заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с flucanazole и сходни лекарства са наблюдавани промени в бъбречните и хематологичните функционални показатели, както и абнормни стойности на чернодробните показатели. (Вижте раздел 4.4 - "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба"), чиято клинична значимост и причинно-следствена връзка с лечението не е със сигурност доказана.

Чернодробни/жлъчни: чернодробна токсичност, в това число редки смъртни случаи, увеличена алкална фосфатаза, увеличен билирубин, увеличени СГОТ и СГПТ

В допълнение, след маркетирването на продукта са се появили следните *нежелани лекарствени реакции:*

Централна и периферна нервна система: замаяност, гърчове

Кожа/кожни образувания: алопеция, ексофолиативни кожни промени, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Гастроинтестинални: диспепсия, повръщане



Хемопоетична и лимфна системи: левкопения, включваща неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения

Организъмът като цяло: анафилаксия ( в това число ангиоедем, оток на лицето, сърбеж, уртикария )

Чернодробни/жлъчни: чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница

Метаболитни/хранителни разстройства: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия

Други анализатори: промяна във вкуса

#### 4.9. Предозиране

Докладвани са случаи на предозиране с fluconazole и в един от тях се касае за 42-годишен мъж ( носител на СПИН ), който след приемане на 8200 mg fluconazole развива халопинации и параноично поведение. След приемане в болница състоянието му се е възстановило за 48 часа.

В случай на предозиране се прилага симптоматично лечение (поддържаща терапия и при необходимост стомашна промивка).

Fluconazole се екскретира предимно в урината, поради което форсираната диуреза вероятно ще ускори елиминирането му. Тричасова хемодиализа води до намаляване на плазмените концентрации с близо 50%.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Fluconazole, представител на нов клас триазолови антимиотични агенти, е мощен и специфичен инхибитор на стероловия синтез на фунгите.

Приложен и перорално, и интравенозно, флуконазол е бил ефективен при редица модели на микотични инфекции у животни. Добро терапевтично повлияване е установено при опортонистични микози като инфекции, причинени от *Candida* spp., в това число системни кандидози при имунокомпрометирани животни; при *Cryptococcus neoformans* инфекции, включително вътречерепни инфекции; при инфекции, причинени от *Microsporum* spp. и *Trichophyton* spp. Fluconazole е показал ефективност и при ендемични микози, в това число инфекции с *Blastomyces dermatitidis*, инфекции с *Coccidioides immitis*, в това число вътречерепни и при такива, предизвикани от *Histoplasma capsulatum* при животни с нормална и компрометирана имунна система.

Докладвани са случаи на суперинфекция с *nonalbicans Candida species*, които са генетично нечувствителни на fluconazole (напр. *Candida krusei*). Тези случаи могат да изискват алтернативно антимиотично лечение.

Fluconazole има висока специфичност за цитохром Р-450-зависимите ензими на гъбичките. Прилаган в доза 50 mg дневно в продължение на 28 дни, той няма ефект върху плазмените концентрации на тестостерон при мъже или върху концентрацията на стероидите при жени в детеродна възраст. Не е намерен клинично значим ефект върху нивата на ендогенните стероиди или по отношение на АСТН-стимулирания отговор при здрави мъже-доброволци, лекувани с 200-400 mg fluconazole дневно. Проучването на взаимодействията с antipyrine говорят за липса на ефект на еднократно или многократно прилаган флуконазол в доза 50 mg върху неговия метаболизъм.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на fluconazole са сходни след интравенозно или перорално приложение. След перорално приложение fluconazole 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 час след приема, като плазменият полуживот е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от равновесните концентрации се достигат на 4 - 5 ден след началото на лечението с еднократна дневна доза.

Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, прави възможно достигане на 90% от равновесните плазмени концентрации на втория ден след началото на лечението. Обемът на разпределение е близък до обема на тоталната телесна течност. Свързването с плазмените протеини е ниско (11-12%).

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

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

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

Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на fluconazole е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за циркулиращи метаболити.

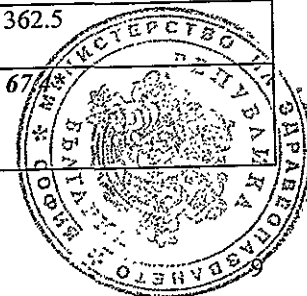
Дългият плазмен полуживот създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза и създава възможност за лечение на останалите микози с еднократен дневен/седмичен прием на лекарството.

Клинично проучване сравнява концентрациите в слюнката и плазмата след еднократен прием на fluconazole 100 mg, приет като орална суспензия /изплакване и задържане в устата за две минути, след което се поглъща/ и капсула. Максималната концентрация в слюнката се достига 5 минути след поглъщане на суспензията и е 182 пъти по-висока от максималната концентрация, която се достига на 4-ия час след прием на капсулата. След 4-я час и при двете форми концентрациите в слюнката са сходни. Средната AUC (0-96) в слюнката, която се достига след прием на суспензията е значително по-голяма от наблюдаваната след прием на капсулата. Няма значителни разлики в скоростта на елиминиране от слюнката или плазмените фармакокинетични параметри за двете форми.

#### Фармакокинетика при деца

При деца е докладвана следната фармакокинетична информация:

Проучена възраст	Доза (mg/kg)	Полуживот (часове)	AUC (mvg.h/ml)
11 дена - 11 месеца	Единична IV 3mg/kg	23	110.1
9 месеца - 13 години	Единична – р.о. 2mg/kg	25.0	94.7
9 месеца - 13 години	Единична – р.о. 8mg/kg	19.5	362.5
5 години - 15 години	многократно дозирание - IV 2mg/kg	17.4*	67



5 години - 15 години	многократно дозиране - IV 4mg/kg	15.2*	139.1*
5 години - 15 години	многократно дозиране - IV 8mg/kg	17.6*	196.7*
Средна възраст 7 години	многократно дозиране - р.о. 3mg/kg	15.5	41.6

\*Индицира последния ден

При преждевременно родени (гестационна възраст приблизително 28 седмица), интравенозно е приложен fluconazole в доза 6 mg/kg, която е давана всеки трети ден за максимум пет дози, докато преждевременно родените са останали в интензивното отделение. Средният полуживот е бил 74 часа (вариращ от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (вариращ от 30 до 131 часа) през седмия и до 47 часа (вариращ от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден.

Площта под кривата (mcg.h/ml) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 – 734) на седмия и е намаляла средно до 360 (от 167 до 566) на тринадесетия ден.

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

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Карциногенеза

Няма данни за канцерогенен потенциал на fluconazole при мишки и при плъхове, третирани перорално в продължение 24 месеца с дози от 2.5; 5 или 10 mg/kg дневно (приблизително 2-7 пъти по-високи от препоръчаните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/ден е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом.

#### Мутагенеза

Няма данни за мутагенна активност на fluconazole, с или без метаболитна активация, от тестовете при 4 щама *S. typhimurium*, както и при лимфома L5178Y у мишки. Не са наблюдавани хромозомни мутации при цитогенетични проучвания in vivo (върху клетки от костен мозък на мишки след перорално въвеждане на fluconazole) и in vitro (човешки лимфоцити, експонирани на 1000 µg/ml fluconazole).

#### Увреждане на фертилитета

Fluconazole, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg няма ефект върху фертилитета на женски и мъжки плъхове, въпреки че е наблюдавано забавяне на раждането при 20 mg/kg р.о. В едно перинатално проучване при плъхове е установено, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg (приблизително 5 - 15 пъти препоръчаната за хора доза) и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Такъв ефект не е наблюдаван при доза от 5 mg/kg. 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 може да бъде обяснено с видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози fluconazole. При жени, лекувани с fluconazole, не са наблюдавани такива хормонални промени. (Виж Фармакодинамични свойства).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества



Капсули: lactose, maize starch, colloidal silicium dioxide, magnesium stearate , sodium laurylsulfate

Разтвор за интравенозно приложение

Fluconazole разтвор за интравенозно приложение е стерилен воден разтвор , който е изоосмотичен и съдържа sodium chloride.

**6.2. Несъвместимости**

Флуконазол разтвор за интравенозно приложение е съвместим със следните разтвори:

- a/ Декстроза 20%
- б/ Рингер
- в/ Хартман
- г/ Калиев хлорид в декстроза
- д/ Натриев бикарбонат 4.2%
- е/ Аминофузин
- ж/ Физиологичен разтвор

Fluconazole може да се въвежда при наличен венозен път с някои от посочените по-горе разтвори. Не се препоръчва смесването му с други лекарства преди въвеждането му, въпреки че липсват конкретни данни за несъвместимост.

**6.3. Срок на годност**

Капсули, разтвор за интравенозно приложение - 5 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Капсули – PVC/ aluminium блистерни опаковки  
Разтвор за интравенозно приложение - бутилки от безцветно стъкло тип I с гумена запушалка с алуминиева обкатка и пластмасово капаче

**6.6. Инструкции за приложение**

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Pfizer H.C.P.  
235 East 42<sup>nd</sup> Street  
New York  
NY 10017-5755  
USA

**8. Номер на разрешението за употреба**

Diflucan sol.inf. 2mg/ml – 50ml, 100ml - 20010470  
Diflucan caps. 50mg – 20010471  
Diflucan caps. 150mg – 20010472

**9. Дата на първа регистрация/подновяване на регистрацията**

17.05.2001

**10. Дата на последна редакция на текста**

17.07.2002

\* Търговска марка на Pfizer

