

Fluconazol AL
Флуконазол АЛ

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА FLUCONAZOL AL

SPC

1. Име на лекарствения продукт

Fluconazol AL 50
Флуконазол АЛ 50

Fluconazol AL 100
Флуконазол АЛ 100

Fluconazol AL 150
Флуконазол АЛ 150

**2. Количествен и качествен състав
лекарствено вещество: Fluconazole**

Fluconazol AL 50
Всяка капсула съдържа: 50 mg Fluconazole

Fluconazol AL 100
Всяка капсула съдържа: 100 mg Fluconazole

Fluconazol AL 150
Всяка капсула съдържа: 150 mg Fluconazole

**3. Лекарствена форма
капсули за перорално приложение**

4. Клинични данни

4.1. Показания

Fluconazole е показан за лечение на следните инфекции, когато те са причинени от гъбички, за които е известно, или се предполага, че са чувствителни към Fluconazole:

- Вагинална кандидоза, чието локално лечение не е достатъчно
- Кандидоза на лигавиците, включително рекурентна орофаренгиална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонарна кандидоза
- Кандидоза при имunosупресивни пациенти
- Системна кандидоза (кандидемия, десеминирана кандидоза, перитонит)
- профилактика за предпазване от инфекция с кандида при пациенти с неутропения (напр. при пациенти със СПИН, при трансплантация на костен мозък)
- Лечение и профилактика на криптококов менингит при имunosупресивни пациенти
- Дерматомикози, причинени от дерматофити, кандида или други видове (*tinia corporis/cruris/pedis* (в рамките на терапевтичния опит)/*unguini/versicolor*); когато локалното лечение е неуспешно или е оценено като неподходящо. *Tinea versicolor* само

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 11-9562/11-9567	18.06.07
разрешение за употреба № 11-9529	17.06.07
659/29.06.07	<i>[Signature]</i>

когато е налице резистентност при лечение на първи избор, или когато се лекуват имуносупресирани пациенти.

Необходимо е да се спазват специалните изисквания за приложение на антимикотични продукти.

4.2. Дозирание и начин на употреба

Дневната доза следва да се определи в зависимост от вида и тежестта на микотичната инфекция.

Лечението на инфекция, изискваща многократно дозирание трябва да продължи докато клиничните параметри или лабораторните тестове покажат, че активната микотична инфекция е видимо излекувана. Недостатъчен период на лечение може да доведе до рецидив на активната инфекция.

Възрастни:

- Вагинална кандидоза: 150 mg като еднократна доза
- Кандидоза на лигавиците: дневна доза 50-100 mg за 2-4 седмици
- Кандидурия при имунокомпрометирани пациенти: дневна доза: 50 mg за 1-2 седмици. При по-тежки случаи дневната доза се увеличава до 100 mg Fluconazole
- Системна кандидоза: 400 mg еднократна начална доза, приложена през първия ден, последвана от 200 mg дневно. Дозата може да се увеличи до 400 mg дневно. Много рядко дневна доза от 800 mg може да се приеме за необходима. Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор.
- Профилактика на микотични инфекции при пациенти с неутропения: 50-400 mg веднъж дневно в зависимост от риска от инфекция. При пациенти с висок риск от системна инфекция, като например пациенти, показали тежка или продължителна неутропения, се препоръчва 400 mg веднъж дневно. Лечението трябва да започне няколко дни преди началото на очакваната неутропения и да продължи 7 дни след като нивото на неутрофилиите се повиши ($> 1000/\text{mm}^3$).
- Лечение и профилактика на криптококов менингит при имунокомпрометирани пациенти: 400 mg еднократна начална доза, последвана от 200-400 mg дневно за период най-малко от 6-8 седмици. Дневна доза от 100-200 mg се препоръчва за предпазване от рецидив на криптококов менингит. Продължителността при лечение на пациенти със СПИН трябва внимателно да се прецени, поради нарастващ риск от резистентност към Fluconazole.
- Дерматомикози (tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea pedis): 50 mg Fluconazole веднъж дневно. Продължителност на лечението 2-4 седмици, с изключение на tinea pedis, която може да изисква продължителност до 6 седмици.
- Onychomycosis (микози на ноктите): 150 mg седмично. Продължителността на лечението е докато инфектирания нокът се смени. Нокти на пръстите на ръцете може да се лекуват 3-6 месеца докато пораснат отново, а нокти на пръстите на краката от 6 до 12 месеца.

Деца:

Fluconazole не трябва да се използва при деца под 16 години, тъй като безопасността и ефективността при тях не е достатъчно установена. В случай, че не съществува терапевтична алтернатива може да се ползва следното дозирание:

Както при възрастните, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичния отговор. Максималната дневна доза при деца е 400 mg еднократна начална доза и тази доза не трябва да се превишава.

Капсулите не са подходящи за деца, които не могат да приемат перорално лекарство.

Препоръчителната доза в mg/kg (виж по-долу) често не може да се достигне с капсулите.



Деца над 4 седмици:

Кандидоза на лигавиците: препоръчителната дневна доза е 3 mg/kg. Начална доза от 6 mg/kg може да се използва през първия ден за да се достигне по-бързо steady state.

Системна кандидоза и криптококова инфекция: 6-12 mg/kg дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.

Профилактика на микотични инфекции при деца с неутропения: 3-12mg/kg дневно в зависимост от тежестта и продължителността на неутропенията (виж дозиране при възрастни).

Пациенти в напреднала възраст

При липса на бъбречно увреждане се прилага обичайната доза за възрастни.

Пациенти (възрастни и деца) с увредена бъбречна функция

Fluconazole се екскретира главно непроменен в урината. При еднократна доза не е необходима корекция.

При пациенти с увредена бъбречна функция, изискващи многократно дозиране, препоръчителната доза, съгласно индикациите следва да се дава през първия ден, последвана от дневна доза, определена по следната таблица.

Креатининов клирънс (ml/min)	% от препоръчителната доза
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
редовна диализа	100 % след всяка диализа

При деца с увредена бъбречна функция, дозирането трябва да се нагласи в зависимост от упътването за възрастни и в зависимост от степента на бъбречното заболяване.

Начин на приложение

Капсулите Fluconazole трябва да се поглъщат нормално, без съблюдаване с храненето.

Начина на приложение зависи от клиничното състояние на пациента. Не е необходимо да се променя дневната доза Fluconazole, ако се смени начина на прилагане от интравенозен на перорален.

4.3. Противопоказания

Fluconazole е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към него, или други азолови производни както и към някои от помощните вещества.

Fluconazole не трябва да се използва при пациенти, приемащи cisapride, terfenadine или astemizole (виж 4.5.)

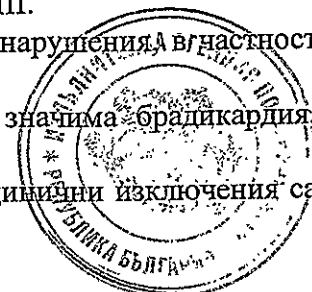
Fluconazole не трябва да се използва при пациенти с възникнало или документирано удължаване на QT интервала.

Fluconazole не трябва да се използва едновременно с други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, като антиаритмични средства от клас Ia и III.

Fluconazole не трябва да се използва при пациенти с електролитни нарушения, в частност хипокалиемия и хипомагнезиемия.

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

Fluconazole е противопоказан по време на бременност и кърмене. Единични изключения са възможни, в случай, че живота на пациентката е в опасност.



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Много рядко, при пациенти, починали с тежко съпътстващо заболяване, приемали многократни дози са намерени постмортални находки, включително чернодробна некроза. Тези пациенти са лекувани едновременно с множество лекарства, някои от които с известна хепатотоксичност и/или са имали съпътстващо заболяване, което би могло да причини чернодробна некроза.

В случаи на хепатотоксичност не е наблюдавана очевидна връзка между общата дневна доза Fluconazole, продължителността на лечение, пол или възраст на пациента; отклоненията обичайно са били обратими след прекратяване на лечението с Fluconazole.

Тъй като връзката с Fluconazole не може да изключи, пациентите, при които се наблюдава отклонение от нормалните резултати при изследване на чернодробната функция по време на лечение с Fluconazole трябва да се следят, за да се избегне по-сериозно чернодробно увреждане. Приемът на Fluconazole трябва да се прекрати, ако по време на лечението с него се появят клинични признаци и симптоми на развиващо се чернодробно заболяване.

По време на лечение с Fluconazole рядко пациенти са получавали ексофолиативни кожни реакции като синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациенти със СПИН са по-склонни към развитие на тежки кожни реакции спрямо много лекарства. Ако при пациенти, лекувани с Fluconazole за повърхностна микоза, се получи обрив свързан с приема на Fluconazole, лечението трябва да се прекрати. При пациенти с инвазивна/системна микотична инфекция, лекувани с Fluconazole, лечението продължава като се проследява внимателно и лечението се спира, ако се развият булозни лезии или еритема мултиформе.

Анафилактични реакции са съобщавани рядко (виж 4.8.).

Пациенти с рядка наследствена галактозна интолерантност, наследствена лактазна недостатъчност (Lapp lactase) или влошена глюкозо-галактозна абсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

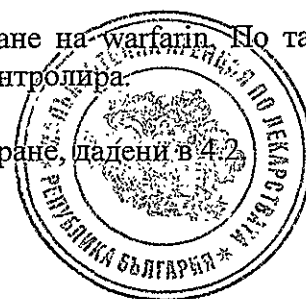
Дозата на Fluconazole трябва да се намали, ако креатининовия клирънс е по-нисък от 50 ml/min (виж 4.2.).

Пациенти, лекувани едновременно с медикаменти, които не са противопоказани, но могат да предизвикат удължаване на QT интервала, трябва да се наблюдават внимателно чрез ЕКГ контрол (виж 4.3. и 4.4.).

Fluconazole е активен инхибитор на cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 2C9 и значително инхибира CYP3A4. Пациенти, лекувани с Fluconazole и едновременно приемачи медикаменти с тесни граници на безопасност (като warfarin и phenytoin) и такива, които се метаболизират посредством CYP2C9 и CYP3A4, трябва внимателно да се контролират (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Fluconazole може да удължи протромбиновото време след прилагане на warfarin. По тази причина се препоръчва протромбиновото време внимателно да се контролира.

За пациенти с бъбречна недостатъчност вижте инструкциите за дозирание, дадени в 4.2.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Описаните по-долу комбинации са противопоказани:

Cisapride (CYP3A4 субстрат)

Докладвани са случаи на ефекти от страна на сърцето, включително torsades de pointes при пациенти, които едновременно се лекуват с Fluconazole и Cisapride. Едновременното приложение на Fluconazole и Cisapride е противопоказано.

Terfenadine (400 mg или по-високи концентрации, CYP3A4 субстрат)

Поради появата на сериозни аритмии вторично, след удължаване на QT интервала при пациенти, приемащи едновременно азолови антимиотици и Terfenadine са проведени проучвания за лекарствени взаимодействия. Проучване с дневна доза от 200 mg Fluconazole не е дало данни за удължаване на QT интервала. Друго проучване с дневни дози 400 mg и 800 mg Fluconazole е показало, че многократни дози дневно от 400 mg или по-високи значително повишават плазмените нива на Terfenadine, когато се прилагат едновременно. Едновременното приложение на Fluconazole и Terfenadine е противопоказано.

Astemizole

Предозирането води до удължаване на QT интервала и поява на вентрикуларни аритмии, torsades de pointes и сърдечен арест. Едновременното приложение на Fluconazole и Astemizole е противопоказано поради възможност от сериозни, потенциални фатални сърдечни ефекти.

Лекарствени продукти, повлияващи метаболизма на Fluconazole:

Hydrochlorothiazide

При фармакокинетично проучване върху здрави доброволци на взаимодействие при едновременно приложение на Fluconazole и многократни дози Hydrochlorothiazide, плазмената концентрация на Fluconazole се увеличава с 40 %. Ефектът на това увеличаване не налага промяна в дозата на Fluconazole при лица, лекувани едновременно диуретици, въпреки че предписващият трябва да го има предвид.

Rifampicin (CYP450 индуктор)

Едновременното приложение на Fluconazole и Rifampicin води до 25 % намаляване на площта под кривата "концентрация-време" и 20 % скъсяване на полуживота на Fluconazole. В този случай на едновременно лечение с Rifampicin дозата на Fluconazole трябва да се увеличи.

Rifabutin (CYP450 индуктор)

Съществуват данни за взаимодействие между Fluconazole и Rifabutin при едновременната им употреба, водещо до повишаване на плазмените нива на Rifabutin. Докладвани са случаи на увеит при пациенти, приемали едновременно двата лекарствени продукта. Пациенти, получаващи едновременно комбинацията от двата продукта следва да се наблюдават за развитие на нежелани лекарствени реакции.

Ефект на Fluconazole върху метаболизма на други лекарствени продукти:

Fluconazole е активен инхибитор на cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 2C9 и значително инхибира CYP3A4. Освен по-долу наблюдаваните взаимодействия, съществува и риск от увеличаване на плазмената концентрация на други лекарствени продукти, които се метаболизират посредством CYP2C9 и CYP3A4 (напр. ерго-алкалоиди, НМБ-CoA редуктазни инхибитори, хинидин) при едновременно приложение с Fluconazole. Ето защо тези комбинации трябва да се прилагат с внимание и пациентите трябва да са под внимателен контрол. Ефектът може да продължи за 4-5 дни след преустановяване на приема на Fluconazole, поради дългото време на полуживот на последния.

Антикоагуланти (CYP2C9 субстрат)

Едновременен прием на Fluconazole по време на лечение с Warfarin може да увеличи протромбиновото време на до 2 пъти. Както при другите азолови антимиотици са били докладвани случаи на кървене (кръвонасядане, кървене от носа, гастро-интестинално кървене, кръв в урината и фекалиите), свързани с повишеното протромбиново време при пациенти приемащи едновременно Fluconazole и Warfarin. Протромбиновото време трябва внимателно да се контролира при пациенти, приемащи едновременно Fluconazole и кумаринови производни.

Phenytoin (CYP2C9 субстрат и активен CYP450 индуктор)

Приемането на Fluconazole 200 mg едновременно с 250 Phenytoin интравенозно увеличава AUC на последния със 75 % и C_{max} със 128 %. Ако е наложително едновременното приложение на двата лекарствени продукта, концентрацията на Phenytoin трябва да се контролира за да се установи точно дозиране за поддържане на терапевтична, но не токсична плазмена концентрация.

Alfentanil (CYP3A4 субстрат)

Едновременното приемане на Fluconazole 400 mg и Alfentanil 20 µg/kg интравенозно при здрави доброволци увеличава AUC_{10} на Alfentanil приблизително 2 пъти. и намалява клирънса с 55 %, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Когато се ползва тази комбинация е необходимо уточняване на дозата.

Benzodiazepines (CYP3A4 субстрат)

Едновременното приемане на Fluconazole 400 mg и Midazolam 7.5 mg (перорално) увеличава AUC на последния и времето на полуживот 3,7 пъти и 2,2 пъти респективно, както и психомоторните ефекти. Fluconazole 100 mg дневно и Triazolam 0.25 mg увеличава AUC на последния и времето на полуживот 2,5 пъти и 1,8 пъти респективно с потенциални и удължени ефекти. Ако е необходимо пациентите да се лекуват едновременно с Fluconazole и Benzodiazepines, трябва да се предприеме намаляване дозата на бензодиазепините. Пациентите трябва внимателно да се контролират.

Fluvastatin

До 200 % увеличение на площта под кривата AUC на Fluvastatin може да се получи като резултат на взаимодействие между Fluvastatin и Fluconazole. При някои пациенти, приемащи по 80 mg дневно Fluvastatin може да се увеличи значително концентрацията му, ако тези пациенти приемат едновременно Fluconazole. Причина би могла да бъде, че Fluconazole или друг активен cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) инхибитор са предписани на пациенти, които приемат Fluvastatin. Клиничната значимост на увеличената плазмена концентрация и удълженото елиминиране на Fluvastatin остават неизяснени.

Са антагонисти

CYP3A4 е включен в метаболизма на някои дихидропиридинови Са антагонисти, включително Nifedipine, Isradipine, Nicardipine, Amlodipine и Felodipine. Съществуват публикувани съобщения за значителен периферен едем и/или увеличена серумна концентрация на калциевите антагонисти по време на едновременно лечение с Fluconazole и Felodipine, Isradipine или Nifedipine. Такова взаимодействие би могло да се очаква и при други триазолови антимиотици. Необходимо е да се намали дозирането на калциевите антагонисти.



Хемотерапевтични агенти

Didanosine:

Въпреки, че едновременното приложение на Didanosine и Fluconazole изглежда има слаб ефект върху фармакокинетиката или ефективността на Didanosine, отговорът към Fluconazole трябва да се контролира. Приложението на Fluconazole, известно време преди Didanosine може би е предимство.

Trimetrexate:

Лекарствени продукти като Fluconazole, които инхибират P450 ензимна система, могат да причинят взаимодействие, което увеличава плазмената концентрация на Trimetrexate. Ако не е възможно да се избегне едновременното лечение на Fluconazole и Trimetrexate, серумното ниво на Trimetrexate и неговата токсичност (потискане на костния мозък, бъбречна и чернодробна дисфункция и гастро-интестинална улцерация) трябва внимателно да се контролират.

Zidovudine:

Проучвания за лекарствени взаимодействия показват увеличаване на AUC на Zidovudine с приблизително с 20 % и 70 %, при едновременно приемане с Fluconazole респективно 200 mg или 400 mg дневно, вероятно дължащо се на глюкоронидация. Пациенти получаващи тези лекарствени продукти едновременно трябва да се контролират за евентуални нежелани лекарствени реакции от страна на Zidovudine.

Имуно супресори

Cyclosporin (CYP3A4 субстрат): При фармакокинетично проучване при бъбречно-трансплантирани пациенти 200 mg дневно Fluconazole бавно повишава плазмената концентрация на циклоспорин. В друго проучване обаче, многократно дозиране на Fluconazole 100 mg дневно не повлиява циклоспориновата концентрация при пациенти след трансплантация на костен мозък. Плазмената концентрация на циклоспорин трябва да се контролира по време на едновременно лечение с Fluconazole.

Prednisone:

Чернодробно трансплантиран пациент, получаващ Prednisone, при преустановяване тримесечен прием на Fluconazole получава Addison-криза. Отнемането на Fluconazole причинява повишаване на CYP3A4 активността, водещо до увеличаване разграждането на Prednisone и появата на Addison-криза. Пациенти, лекувани продължително с Prednisone и Fluconazole трябва внимателно да се контролират за симптоми на бъбречна недостатъчност, когато приемът на Fluconazole се преустанови.

Tacrolimus и sirolimus (CYP3A4 субстрати):

Едновременната употреба на Fluconazole от 100 и 200 mg и Tacrolimus 0,15 mg/kg b.i.d. увеличава C_{min} на Tacrolimus 1,4 и 3,1 пъти респективно. Съобщени са случаи на нефротоксичност при пациенти, приемали едновременно двата продукта. Въпреки, че не са проведени проучвания за взаимодействие на Fluconazole и Sirolimus, се препоръчва контрол на нивата на Sirolimus т.к. може да се наложи уточняване на дозирането му. Пациенти, които приемат Tacrolimus или Sirolimus едновременно с Fluconazole трябва внимателно да се контролират за повишена Sirolimus токсичност (анемия, левкопения, тромбоцитопения, хипокалиемия, диария).

Sulphonyl urea (CYP2C9 субстрат)

Fluconazole е показал способността да удължава плазмения полуживот на едновременно приемани сулфонилурейни продукти (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide)



при здрави доброволци. Fluconazole и перорални сулфонилурейнни продукти могат да се прилагат едновременно при диабетно болни, но пациентите трябва да имат предвид възможността за възникване на хипогликемия.

Перорални контрацептиви

Проведени са две фармакокинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви, при ползване на многократни дози Fluconazole. Не са установени значими ефекти върху което и да е хормонално ниво при доза 50 mg, докато при доза 200 mg дневно площта под кривата концентрация-време на ethinyloestradiol и levonorgestrel са се увеличили съответно с 40 и 24 %. По този начин, многократното приложение на Fluconazole в такива дози не се очаква да повлияе ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

Amitriptyline

Описани са много случаи за развитие на увеличена концентрация на Amitriptyline и сигнали за трициклична токсичност, когато Amitriptyline се приема едновременно с Fluconazole. При едновременното приемане на Fluconazole и Nortriptyline, активният метаболит на Amitriptyline се увеличава нивото на Nortriptyline. Поради риск от амитриптилинова токсичност, е необходимо да се контролира нивото на Amitriptyline и ако е необходимо дозата да се коригира.

Celecoxib

Клинично проучване на Celecoxib показва двукратно увеличаване на плазмената концентрация на Celecoxib, когато се приема едновременно с 200 mg Fluconazole. Смята се, че взаимодействието се дължи на инхибиране на cytochrome P450 2C9 – свързан метаболизъм на Celecoxib. Лечение с Celecoxib трябва да започне с най-ниската препоръчителна доза при пациенти, които приемат Fluconazole.

Losartan

Поради инхибиране на CYP2C9 от Fluconazole, намалява превръщането на Losartan до неговият активен метаболит (Е-3174), който е отговорен за повечето от ангиотензин II рецепторни антагонисти, които се срещат при лечение с лозартан. Пациентите трябва да се контролират за по-дълъг период от време за хипертония.

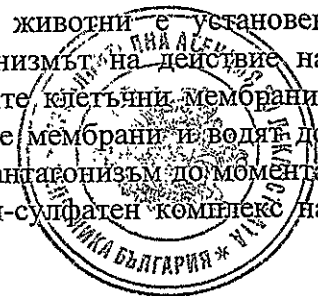
Theophylline

При плацебо контролирано проучване на лекарствени взаимодействия, приложението на 200 mg Fluconazole дневно за 14 дни е довело до 18 % понижение на средния плазмен клирънс на Theophylline. Пациенти, лекувани с високи дози Theophylline, или които по друга причина са с повишен риск от теофилинова токсичност, следва да се наблюдават за признаци на теофилинова токсичност докато приемат Fluconazole, и ако е необходимо дозата на Theophylline съответно да бъде коригирана.

Други видове взаимодействие

Amphotericin B

При ин виво и ин витро проучвания върху експериментални животни е установен антагонизъм между Amphotericin B и азолови производни. Механизмът на действие на имидазолите е да инхибират ергостероловата синтеза в микотичните клетъчни мембрани. Amphotericin B влияе върху свързването на стеролите в клетъчните мембрани и водят до промяна в мембрания пермиабилитет. Клиничните ефекти на този антагонизъм до момента не са познати. Подобни ефекти могат да се срещнат с холестерил-сулфатен комплекс на Amphotericin B.



HMG-CoA

Рискът от миопатия или рабдомиолизис е увеличен, ако азолови антимиотици се приемат едновременно с HMG-CoA редуказни инхибитори като Atorvastatin. Ако е необходимо едновременно лечение, пациентите трябва да се контролират за симптоми и признаци на миопатия или рабдомиолиза (мускулна болка, мускулна чувствителност, мускулна слабост) и да се следят стойностите на креатин киназата. Лечението с HMG-CoA трябва да се преустанови, ако стойностите на креатин киназата покажат значително повишение, или ако миопатия или рабдомиолизис се диагностицира или очаква.

Проучванията за лекарствени взаимодействия показват, че могат да се срещнат клинично значими промени в абсорбцията на перорално приет Fluconazole едновременно с храна, циметизин, антиациди или след лъчелечение във връзка с трансплантация на костен мозък.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от подходящи контролирани проучвания при бременни жени. Съществуват данни за множество вродени малформации при новородени, чиито майки са приемали високи дози Fluconazole (400-800 mg дневно) в продължение на 3 или повече месеца за лечение на кокцидиоидомикоза. Връзката между тези случаи и приложението на Fluconazole не е ясна.

Fluconazole е противопоказан по време на бременност (виж 4.3.) Единични изключения към това противопоказание са тежки, животозастрашаващи микотични инфекции. Ако лечението се предприеме по време на органогенезата, се препоръчва ултразвуков контрол.

Преди начало на лечение с Fluconazole, би трябвало да се изключи възможна бременност (тест за бременност). При жени в детеродна възраст, трябва да се предотврати възможна бременност с използване на подходящи контрацептивни мерки до 7 дни след преустановяване на лечението.

Кърмене

Fluconazole не трябва да се приема по време на кърмене, т.к. достига същата концентрация в млякото, като тази в плазмата на майката. Кърменето трябва да се преустанови преди приемането на Fluconazole.

Забележка: Въпреки, че данните са много ограничени, използването на Fluconazole по време на бременност (първо тримесечие) изглежда има тератогенен ефект при продължителен прием в дневна доза 400 mg или по-висока.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fluconazole не повлиява или незначително повлиява способността за шофиране и работа с машини. Обаче, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или припадък.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При 4,048 пациенти, приемащи Fluconazole за 7 или повече дни са се появили следните, свързани с лечението нежелани реакции:



Система/орган	Много често >1/10	Често >1/100, <1/10	Понякога >1/1,000, <1/100	Рядко >1/10,000, <1/1,000	Много рядко <1/10,000
Общи			умора, неразположение, отпадналост, повишена температура		
Централна и периферна нервна система		главоболие (1.9 %)	конвулсии, замайване, парестезии, тремор, вертиго		
Кожа и прилежащи тъкани		кожен сърбеж (1.8 %)	пруритус	ексфолиативни кожни смущения (Stevens-Johnson- синдром)	
гастро- интестинална система		повдигане (3.7 %) и повръщане (1.7 %). стомашна болка (1.7 %), диария (1.5 %),	анорексия, запек, диспепсия, флатуленция		
мускулно-скелетна система			миалгия		
автономна нервна система			сухота в устата, повишено изпотяване		
Психични смущения			безсъние, сънливост		
Чернодробна/била рна система		клинично значимо увеличаване на AST (1 %), ALT (1.2 %) и алкална фосфатаза (1.2 %)	холестаза, увреждане на чернодробните клетки, клинично значимо увеличаване на билирубина (0.3 %), чернодробна некроза		
Сензорни органи			промяна във вкуса		
Кръв и лимфна система			анемия		
Имунология				анафилаксия	

Нежелани лекарствени реакции се съобщават по-често при болни от СПИН (21 %) в сравнение с неинфектирани от СПИН пациенти (13 %). Обаче проявата и при двете групи пациенти е подобно.

В допълнение, в рамките на по-горните условия, са се срещали следните нежелани реакции, но взаимовръзката не е изяснена (проучвания, след въвеждане на продукта в практиката):

Система/орган	Много често >1/10	Често >1/100, <1/10	Понякога >1/1,000, <1/100	Рядко >1/10,000, <1/1,000	Много рядко <1/10,000
Централна и периферна нервна система				припадък	
Кожа и прилежащи тъкани				алопеция	ексфолиативни кожни смущения (Stevens- Johnson синдром и токсична епидермална некролиза)
Чернодробна/била рна система				чернодробна недостатъчност, хепатит, чернодробна	

				некролиза	
Имунология					анафилаксия, вкл. ангиоедем, едем на лицето и пруритус
Кръвотворна и лимфна система				левкопения, вкл. неутропения, и агранулоцитоза, тромбоцитопения	
Метаболизъм				хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия	

4.9. Предозиране

В един случай 42 годишен пациент, инфектиран с HIV, е получил халюцинации и е показал параноидно поведение след приемане на 8200 mg Fluconazole. Пациентът е бил хоспитализиран, а състоянието след 48 часа е било нормализирано.

В случай на предозиране, лечението е симптоматично с поддържащи мерки и стомашен лаваж, ако е необходимо. Fluconazole се екскретира главно с урината. Форсирана диуреза ще увеличи вероятно елиминирането. Хемодиализа за 3 часа намалява плазмените нива с приблизително 50 %.

5. Фармакологични данни.

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група/АТС-група J 02 AC 01

Fluconazole принадлежи към групата на триазоловите антимиотици и по-специално инхибира синтеза на гъбичния ергостерол.

Candida krusei, Aspergillus sp., са резистентни към Fluconazole.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са идентични при интравенозно и перорално приложение.

Абсорбция

Fluconazole се абсорбира добре при перорален прием. Абсолютната му бионаличност е около 90 %. Пероралната абсорбция не се повлиява от едновременно приемане на храна. Максималната плазмена концентрация на гладно се достига след 0,5 до 1,5 часа след приемане на дозата. Нивата на 90 % steady state (равновесни плазмени концентрации) се достигат 4-5 дни след еднократен дневен прием.

Плазмената концентрация е пропорционална на дозата:

- след приемане на 200 mg Fluconazole, C_{max} е 4.6 mg/l и плазмената концентрация намелена при steady-state след 15 дни е около 10 mg/l,
- след приемане на 400 mg Fluconazole, C_{max} е около 9 mg/l и плазмената концентрация, намерена при steady-state след 15 дни е около 18 mg/l.

Прием на натоварваща доза - двойна доза на първия ден резултира в нива на плазмена концентрация около 90 % от steady-state (равновесни плазмени концентрации) на втори ден.

Разпределение

Обемът на разпределение съответства на тоталната телесна течност. Свързването с протеини в плазмата е ниско (11-12 %).



Fluconazole се разпределя добре във всички телесни течности. Концентрацията в слюнката съответства на плазмената концентрация. При пациенти с микотичен менингит, нивата на Fluconazole в церебро-спиналната течност е около 80 % от съответната плазмена концентрация.

Високи концентрации на Fluconazole в кожата, надвишаващи плазмените концентрации се достигат в stratum corneum, епидермис, дерма и потта. Fluconazole се натрупва в stratum corneum. При доза 150 mg веднъж седмично, концентрацията на Fluconazole в stratum corneum след 2 дози е 23.4 µg/g и 7 дни след втората доза е около 7.1 µg/g.

Елиминиране

Fluconazole се екскретира главно през бъбреците. Приблизително около 80 % от приетата доза се излъчва чрез урината в непроменена метаболитно форма. Флуконазоловият клирънс е пропорционален на креатининовия клирънс. Циркулиращи метаболити не са установени. Плазменият полуживот е около 30 часа, който позволява еднократно дозово лечение при вагинални кандидози и дозиране веднъж дневно или веднъж седмично при други индикации. Децата метаболизират Fluconazole по-бързо. При деца от 5-15 години времето на полуживот е между 15,2 – 17,6 часа, около половината от това на възрастни.

Установено е, че Fluconazole 50 mg дневно, приеман за период от 28 дни не повлиява плазмената концентрация на тестостерон при мъже, или концентрацията на стероидни хормони при жени в детородна възраст. Fluconazole 200-400 mg дневно няма статистически значим ефект върху ендогенните нива на стероиди или АСТН стимулиращ отговор при здрави доброволци (мъже).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра перорална и интравенозна токсичност при гризачи е твърде рядка.

При проучване за токсичност при мишки, плъхове и кучета таргетният орган е черния дроб. Увеличението на теглото на черния дроб и хепатоцелуларната хипертрофия може да се наблюдава при високи дози Fluconazole. Чернодробната мастна инфилтрация е реверсивна. При високи дози се увеличават трансминазите като се намаляват плазменият холестерол и триглицеридите. При плъхове, теглото на адреналните glandули, яйчници и тестиси се увеличава, а теглото на матката намалява след високи дози Fluconazole.

До момента продължителни проучвания при мишки и плъхове не показват индикации за канцерогенен риск при човек, дължащ се на Fluconazole.

Проучвания за мутагенеза не са довели до резултат.

В репродуктивни проучвания, Fluconazole оказва влияние върху развитието на фетуса при животни, както и върху родовата дейност. При плъхове, бременността се удължава при дозиране 10 и 25 mg/kg телесно тегло и раждането протича по-трудно. При дозиране над 50 mg/kg телесно тегло при плъхове, се увеличават морфологичните абнормалности при плода. При начална доза от 100 mg/kg телесно тегло, се наблюдават малформатии които вероятно се дължат на свиването на матката, дължащо се на антиестрогенния ефект на Fluconazole при плъхове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулите:



Lactose monohydrate, Pregelatinised maize starch, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate - лактоза монохидрат, прежелатинизирано царевично нишесте, колоиден силициев анхидрид, магнезиев стеарат

Съдържание на обвивката:

Fluconazol AL 50

Fluconazol AL 100

Gelatin, Titanium dioxide (E 171), Indigo carmine (E 132) - желатин, титаниев диоксид (E 171), индиго кармин (E 132)

Fluconazol AL 150:

Gelatin, Titanium dioxide (E 171) - желатин, титаниев диоксид (E 171)

6.2. Физико-химични несъвместимости

До момента не са познати.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специфични изисквания

6.5. Данни за опаковката

Алуминиев блистер от PVC/PVDC/Al

Fluconazol AL 50:

Оригинални опаковки от 10, 20, и 30 капсули

Fluconazol AL 100:

Оригинални опаковки от 10 и 20 капсули

Fluconazol AL 150:

Оригинална опаковки от 1 капсула

Оригинална опаковки от 10 капсули

Не всички опаковки могат да се предлагат едновременно.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen, Germany

8. Регистрационен №

9. Дата на актуализация на текста

юни 2003

10. Начин на отпускане

По лекарско предписание

