

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА FLUCONAZOLE BALKANPHARMA

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ FLUCONAZOLE BALKANPHARMA

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една капсула Fluconazole Balkanpharma 50 mg: Fluconazole 50 mg

Активно вещество в една капсула Fluconazole Balkanpharma 100 mg: Fluconazole 100 mg

Активно вещество в една капсула Fluconazole Balkanpharma 150 mg: Fluconazole 150 mg

Активно вещество в една капсула Fluconazole Balkanpharma 200 mg: Fluconazole 200 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Криптококова болест, в т. ч. криптококов менингит инфекции с различна локализация (белодробна, кожна); при пациенти с нормална имунна система, както и при заразени с вируса на СПИН, с органна трансплантация и други причини за имунна супресия. Прилага се и като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив при криптококова болест при пациенти със СПИН.
- Системна кандидоза, вкл. кандидемия, дисеминирана кандидоза, или други форми на инвазивна кандидоза-инфекция – кандидозни перитонити, ендокардити, инфекции на очите, белодробни и уроинфекции; при пациенти със злокачествени заболявания, получавали цитотоксична и имуносупресивна терапия при болни, при които съществуват други предразполагащи фактори за кандидозни инфекции.
- Кандидоза на лигавиците - орофарингеална, езофагиална кандидоза, неинвазивна бронхопулмонална кандидоза, кандидурия, кожно-лигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (за пациенти със зъбни протези); при пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани болни; за предотвратяване на рецидиви от орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.
- Генитална кандидоза – остра и рекурентна вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите (три и повече епизода в годината); кандидозен баланит.
- Профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Удостоверение № 11-7858/11-7859/11-7860	
Срок на валидност за употреба № 11-7861/25.03.07	
672/15-07-03	Медис



- Дерматомикози, включително tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (онихомикози); кожна кандидоза.
- Дълбоки ендемични микози – при имунокомпрометирани пациенти, кокцидоидомикоза, паракокцидоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По лекарско предписание!

Възрастни

- *Криптококова болест, в т. ч. криптококов менингит* – 400 mg първия ден и след това 200-400 mg дневно; обичайната продължителност на лечението е 6-8 седмици при менингит; за предотвратяване на рецидиви при пациенти със СПИН – 200 mg дневно.
- *Системна кандидоза* - 400 mg първия ден, последвано от 200 mg веднъж дневно. Лечението продължава минимум 4 седмици и най-малко 2 седмици след изчезване на симптомите.
- *Кандидоза на лигавиците* – обичайна доза 50-100 mg дневно в продължение на 7-14 дни; при кандидоза на устната кухина с улцерации се прилага 50 mg в продължение на 14 дни; при орофарингеална и езофагеална кандидоза препоръчваната доза **Fluconazole** е 200 mg първия ден еднократно и по 100 mg дневно в следващите дни. Клинично оздравяване се получава обикновено за няколко дни, но лечението трябва да продължи най-малко 2 седмици за предотвратяване на рецидив. Могат да се прилагат и дози до 400 mg по преценка на лекаря. Лечението на езофагеалната кандидоза трябва да продължи минимум 3 седмици и най-малко 2 седмици след изчезване на симптомите; за предотвратяване на рецидиви при пациенти със СПИН – 150 mg седмично;
- *Генитална кандидоза* – еднократно 150 mg; с оглед избягване на рецидив – 150 mg веднъж месечно, обикновено в продължение на 4-12 месеца; при кандидозен баланит – еднократно 150 mg;
- *Профилактика на микотични инфекции при някои групи пациенти* – 50-400 mg дневно; лечението трябва да започне няколко дни преди очаквана неутропения и да продължи 7 дни след като броя на неутрофилите достигне 1000 клетки на mm^3 или повече;
- *Дерматомикози (Tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris)* и при кожни инфекции, причинени от *C. albicans* се прилагат 150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно. При Tinea versicolor препоръчваната доза е 50 mg веднъж дневно или 300 mg веднъж седмично. Продължителността на лечението е 2-4 седмици. При онихомикози на ръцете и краката – 150 mg веднъж седмично в продължение на 6-12 месеца.
- *Ендемични дълбоки микози* – 200-400 mg дневно в продължение на 2 години; 11-24 месеца при кокцидоидомикоза, 2-17 месеца при паракокцидоидомикоза, 1-16 месеца при споротрихоза и 3-17 месеца при хистоплазмоза.

Деца

Лекуващият лекар определя дали лекарствената форма *Fluconazole* може ли да се приложи съобразно посочените дози.



Fluconazole се прилага еднократно дневно. Препоръчаната доза при *кандидозна инфекция на лигавиците* е 3 mg/kg/дневно. Доза от 6 mg/kg се прилага първия ден. За лечение на *системни кандидозни и инфекции, причинени от криптококус* - 6-12 mg/kg/дневно. За предотвратяване на гъбични инфекции при пациенти с увреден имунен отговор – 3-12 mg/kg/дневно в зависимост от степента на неутропения.

Деца под 4 години

Екскрецията на продукта при кърмачета е бавна. За първите 2 седмици след раждането дозата при тях е като при по-големи деца, но на 72 часов интервал. През третата и четвърта седмица след раждането дозата се прилага на 48 часа.

При деца с хронична бъбречна недостатъчност дозата трябва да се съобрази с креатининовия клирънс.

Пациенти в напреднала възраст:

Ако няма нарушения в креатининовия клирънс се ползват обикновените дози описани за възрастни.

Дозирание при болни с увредена бъбречна функция

При болни с увредена бъбречна функция се прилага начална доза от 50 mg до 400 mg **Fluconazole**. След тази натоварваща доза дневната доза се определя както следва в таблицата:

Креатининов клирънс(ml/min)	Процент от препоръчаната доза
> 50	100 %
21 - 50	50 %
11 - 20	25 %
Пациенти на редовна хемодиализа	Една препоръчвана доза след всяка диализа

В зависимост от клиничните показатели може да се наложи промяна в дозировката на **Fluconazole**. В случай, когато серумният креатинин е единственият достъпен показател за бъбречната функция, за определянето на креатининовия клирънс се използва следната формула:

$$\text{Мъже: } \frac{\text{тегло (kg)} \times (140 - \text{годините})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg / 100ml)}}$$

Жени: 0.85 x горните стойности

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Fluconazole е противопоказан при болни със свръхчувствителност спрямо него или отделни негови съставки, както и спрямо други азоли.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Независимо, че **Fluconazole** рядко се свързва с хепатотоксичност, пациенти, които показват абнормни тестове на чернодробните функции по време на лечение с **Fluconazole**, трябва да бъдат изследвани за сериозни чернодробни увреждания. Лечението трябва да бъде прекъснато ако има симптоми за развитие на чернодробни заболявания, които могат да бъдат свързани с него.



Пациенти, получаващи обриви по време на лечение с **Fluconazole**, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и при прогресивно развитие на кожните лезии приемането на продукта трябва да бъде преустановено.

Продуктът съдържа лактоза като помощно вещество. Неподходящ е при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При едновременно приемане на **Fluconazole** и *перорални сулфаншурейни продукти* трябва да се следи концентрацията на глюкозата в кръвта и ако е необходимо да се коригират дозите на антидиабетните средства.

При едновременно приемане на **Fluconazole** с *антикоагуланти от кумаринов тип* е необходимо протромбиновото време да се следи внимателно поради опасност от удължаването му.

При едновременно приемане на *циклоспорин* и **Fluconazole** е възможно повишаване на серумната концентрация на циклоспорин.

Не се допуска комбинирането на продукта със *цизаприд* поради висок риск от камерни ритъмни нарушения.

Да се има предвид, че метаболизмът на **Fluconazole** се повишава при едновременното му приемане с *рифампицин*, което налага повишаване на дозата му.

При едновременното приемане с *циметидин* серумната концентрация на **Fluconazole** се понижава, а с *хидрохлортиазид* се повишава.

Едновременното прилагане на **Fluconazole** с *варфарин* води до удължаване на протромбиновото време.

Fluconazole повишава времето на полуживот на *теофилин*, *толбутамин*, *зидовудин* и *фенитоин*, което налага наблюдение по време на комбинираното им приложение.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употребата по време на бременност и лактация не се препоръчва, освен по изрично предписание на лекуващия лекар. **Fluconazole** се екскретира в майчиното мляко в концентрации, близки до плазмените и поради това при наложителна за майката употреба кърменето трябва временно да се спре.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Fluconazole не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Приложен в доза 150 mg, **Fluconazole** се понася обикновено много добре.

Могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции от страна на:

- гастроинтестиналния тракт - коремна болка, диария, гадене и повръщане. По време на лечение с **Fluconazole** могат да се появят леко изразени и преходни асимптоматични покачвания на стойностите на чернодробните ензими. Много



рядко се отчитат и по-тежки отклонения на чернодробните показатели, особено при болни с нарушена чернодробна функция, при които се налага наблюдение.

Повишени стойности на серумните трансминази се наблюдават най-често при едновременно прилагане на **Fluconazole** с хепатотоксични продукти като рифампицин, фенитоин, изониазид, валпроева киселина или перорални сулфониурейни антидиабетични продукти.

- централната нервна система - много рядко могат да се наблюдават главоболие и припадъци.

- кръвотворната система - левкопения, тромбоцитопения.

Рядко могат да се наблюдават кожни обриви и анафилаксия.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозирание се прилагат симптоматично лечение и стомашни промивки.

Fluconazole се отделя главно чрез урината; засиленото диуретично действие увеличава скоростта на елиминиране. Трчасова хемодиализа намалява нивата в плазмата с приблизително 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код J02AC01

Fluconazole е орален синтетичен бистриазолов антимикотичен препарат, високо специфичен инхибитор на свързаната с цитохром P 450 монооксигеназа, ланостерол 14-алфа-деметилаза.

Fluconazole спира превръщането на ланостерола на гъбичната клетка в мембранен липид ергостерол. В резултат на това се увеличава пропускливостта на клетъчната мембрана и се потиска растежа и репликацията. Обратно на кетоконазол, **Fluconazole** е високо избирателен за цитохром P 450 ензими на гъбичната клетка и не потиска тези ензими в органите на бозайници след еднократна перорална доза от 150 mg. В сравнение с останалите азоли като итраконазол, клотримазол, еконазол и кетоконазол, **Fluconazole** е най-слабият инхибитор на зависимите от цитохром P 450 окислителни процеси в човешките чернодробни микрозомни. Фунгистатичното действие на **Fluconazole** обхваща *Cryptococcus neoformans* и *Candida sp.*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*.

Резистентност спрямо **Fluconazole** се наблюдава много рядко.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След перорално приложение **Fluconazole** се разпределя непълно свързан в телесните тъкани и течности. Максималните плазмени концентрации на продукта са на 2-ия час след перорален прием на 150 mg и достигат 2.5 до 3.5 mg/l. Концентрациите на **Fluconazole** във вагиналният секрет са подобни на плазмените, постоянни стойности се постигат приблизително 8 часа след перорален прием и се поддържат на това ниво най-малко 24 часа.

Fluconazole притежава нисък афинитет спрямо плазмените протеини (свързване 11-12 %) и слабите промени в плазмените концентрации (слабо се променят



фармакологичния или терапевтичен ефект на продукта. Биологичният полуживот на Fluconazole от плазмата е около 30 часа (20-50 часа) след перорален прием.

Плазмените концентрации на Fluconazole след перорален прием са приблизително 90 % от тези, получени след интравенозно приложение.

Резорбира се добре в стомаха при болни с нормална и намалена киселинност на стомашния сок и резорбцията не се повлиява от едновременен прием с храната.

Независимо от начина на приложение, дозата и продължителността на приемане концентрациите на Fluconazole в слюнката и храчките са еднакви или малко по-високи от тези в плазмата.

При болни с микозен менингит концентрациите на Fluconazole в цереброспиналната течност са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

При здрави лица Fluconazole се екскретира главно чрез бъбреците като 80 % от приложената доза се излъчва в непроменен вид в урината и 11 % като метаболити. Фармакокинетиката на Fluconazole се влияе съществено от бъбречната функция, като съществува обратно пропорционална зависимост между времето на полуелиминиране и креатининовия клирънс. След 3-часова хемодиализа плазмените концентрации на Fluconazole се понижават с около 50 %.

Fluconazole не повлиява неблагоприятно имунния отговор и може да се прилага при болни с имунен дефицит.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

5.3.1. ТОКСИЧНОСТ

Остра токсичност (LD₅₀)

Острата токсичност (LD₅₀) на Fluconazole е проучена върху два вида опитни животни - бели мишки CD-1 и бели плъх две Sprague Dawley след еднократен перорален прием. Данните от проведените токсикологични експерименти охарактеризират Fluconazole като ниско токсичен антифунгален агент. Не е установена смъртност у мъжките и женски индивиди след еднократно орално прилагане в дози до 1000 mg/kg т.м.

Инттоксинацията на мишки и плъхове след перорално третиране с Fluconazole във високи дози (1g/kg т.м.) се изразява в намалена реактивност, забавяне на дишането, саливация, лакримация, загуба на ориентировъчния рефлекс. Леталитетът настъпва от 1.5 часа до 3 дни от апликацията, често предхождан от клонични конвулсии.

Токсичност след многократна доза

Субакутна и хронична токсичност

Проведени са токсикологични изследвания на мишки и плъхове в условия на субакутна (4-седмична) и хронична (6-месечна) токсичност.

След 4-седмично перорално прилагане на Fluconazole на плъхове в дози 20, 50, 100 и 400 mg/kg т.м./дневно е установено слабо повишение на стойностите на трансминазите при мъжки и женски плъхове, третирани с по-високите дози (100 и 400 mg/kg т.м.), намаляване на триглицеридите и холестерола у мъжките плъхове при дози 100 и 400 mg/kg т.м. и редуциране стойностите на хлоридите при мъжки и женски плъхове, третирани с доза 400 mg/kg т.м.

Хистологични изменения са установени само в черния дроб и изразени в хепатоцелуларна хипертрофия и мастна дегенерация у двата пола.



mg/kg т.м. и у женските плъхове при по-ниските дози (50 и 100 mg/kg т.м.) Установено е увеличение на относителното тегло на черния дроб, бъбреци и надбъбреци у плъхове, третирани с дози 100 и 400 mg/kg т.м. и намаление на относителното тегло на утеруса от всички дози на третиране. След 4-седмично и 26-седмично перорално третиране на мишки CD-1 в дневни дози 5, 10 и 20 mg/kg т.м. и кучета "Бигъл" с дневни дози 2.5, 7.5 и 30 mg/kg т.м. са установени слаби и обратими хистологични промени в черния дроб на мишките, третирани с 10 и 20 mg/kg т.м., леко повишение стойностите на трансминазите, слабо увеличение на цитохром P450 и слаба пролиферация на ендотелния ретикулум при мишки и кучета.

5.3.2. РЕПРОДУКТИВНОСТ

Fluconazole, прилаган перорално в дневни дози 5, 10 и 20 mg/kg т.м. не оказва ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове, наддаване на тегло на майките, продължителността на бременност, раждаемостта и неонаталната преживяемост. Установена е слабо повишена ембрионална смъртност от доза 20 mg/kg т.м.

5.3.3. МУТАГЕННОСТ И ТЕРАТОГЕННОСТ

Резултатите от проведените тестове за мутагенен потенциал (генна мутация и хромозомна аберация) са отрицателни. Няма данни за тератогенен ефект и малформации у фетуси на плъхове и зайци, чиито майки са получавали Fluconazole в дози 5, 25 и 125 mg/kg т.м. и 5, 10 и 20 mg/kg т.м. респ.

Наблюдавана е известна фетотоксичност - бъбречни вариации (разширение на бъбречното легенче) при плъхове, третирани с 125 mg/kg т.м. и допълнителни лумбални ребра от доза 25 и 125 mg/kg т.м., но този феномен е класифициран като анатомична вариация, а не като малформация у плъховете. Установено е увеличение на относителното тегло на плацентата при бременни плъхове от всички дози на третиране.

У зайци, третирани с Fluconazole с дневни дози 10 и 20 mg/kg т.м. е установена токсичност у майката със значимо редуциране наддаването на тегло.

Няма данни за лекарствосвързан ефект върху ембрионалната смъртност, телесната маса на фетусите или наличие на тератогенни ефекти и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Lactose monohydrate
Starch, pregelatinised
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 (три) години.



6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25°C.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Fluconazole Balkanpharma капсули по 50 mg

7 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

8 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

10 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 3 блистера в картонена кутия

Fluconazole Balkanpharma капсули по 100 mg

8 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

2 блистера в картонена кутия

Fluconazole Balkanpharma капсули по 150 mg

1 капсула в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

2 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

4 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

Fluconazole Balkanpharma капсули по 200 mg

7 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

10 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 2 блистера в картонена кутия, 3 блистера в картонена кутия

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“БАЛКАНФАРМА-Холдинг” АД

бул. "Княгиня Мария Луиза" N 2

София 1000

България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2003 г.

