

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт:

FLUCORIC капсули 50 mg & 150 mg

2. Количествен и качествен състав:

FLUCORIC капсули 50 mg

Всяка капсула съдържа
Fluconazole 50 mg

FLUCORIC капсули 150 mg

Всяка капсула съдържа
Fluconazole 150 mg

3. Лекарствена форма

Капсули.

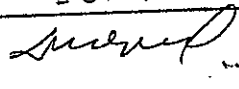
4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечението може да бъде назначено преди резултатите от културелното и другите лабораторни изследвания да са известни; обаче след като се получат резултатите, антиинфекциозната терапия следва да се коригира съответстващо.

Flucoric капсули са показани за лечение в следните случаи:

1. Генитална кандидоза: Вагинална кандидоза, остра или рекурентна както и за профилактика на рецидивите (три и повече епизода в годината). Кандидозен баланит.
2. Кандидоза на лигавиците - орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонална кандидоза, кандидурия, кожно - лигавична и хронична атрофична орална кандидоза (при пациенти със зъбни протези). Могат да бъдат лекувани пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани пациенти.
3. Дерматомикози – tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor и кожна кандидоза.

| | |
|---|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към II-6985/II-6986 разрешение за употреба № Δ 0.03.03 г. | |
| 634/25.02.03 |  |



4. Системна кандидоза, включваща кандидемия, десеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандидозна инфекция - инфекции на перитонеума, ендокарда, белия дроб, уроинфекции. Могат да се лекуват пациенти със злокачествени заболявания, пациенти в интензивни отделения, пациенти на цитотоксична или имunosупресивна терапия.
5. Криптококоза, включваща криптококов менингит и инфекции с друга локализация, например белодробна, кожна. Могат да бъдат лекувани както пациенти с нормална имунна система, така и пациенти със СПИН, с органна трансплантация или други причини за имунна супресия. Fluconazole Capsules могат да бъдат използвани като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококова болест при пациенти със СПИН.
6. Профилактика на микотични инфекции при имунокомпрометирани пациенти, при които се смята, че има риск вследствие на неутропения след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Fluconic се прилага перорално. Дневната доза fluconazole следва да се определя от вида и тежестта на микотичната инфекция. Повечето случаи на вагинална кандидоза се повлияват от еднократна дневна доза. Лечението на онези инфекции, които изискват многократен дозов прием, следва да продължи до тогава, когато клиничните параметри или лабораторните тестове показват, че активната микотична инфекция е ликвидирана. Недостатъчно продължителното лечение може да доведе до рецидив на активната инфекция. Пациенти със СПИН и криптококов менингит обикновено се нуждаят от поддържаща терапия, за да се предотвратят рецидиви.

Възрастни:

1. Вагинална кандидоза или кандидозен баланит- 150 mg еднократна перорална доза. За предотвратяването на рекурентни епизоди на вагинална кандидоза се използва доза от 150 mg веднъж месечно, като продължителността на лечение е индивидуална и може да варира от 4 до 12 месеца. При някои пациентки може да се наложи по- често дозиране.

2. Кандидоза на лигавиците

Орофарингеална кандидоза- обичайната доза е 50 mg веднъж дневно в продължение на 7-14 дни. Лечението обичайно не



надминава 14 дни освен при тежко инумокомпрометирани пациенти.

При атрофична орална кандидоза, асоциирана с носенето на протези- обичайната доза е 50 mg веднъж дневно в период от 14 дни, като заедно с това се препоръчва обработване на протезите с антисептичен разтвор.

За други кандидозни инфекции на лигавиците, изключващи гениталната кандидоза (виж по- горе), например езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, мукокутанна кандидоза например, обичайната ефективна доза е 50 mg дневно, давани в рамките на 14- 30 дни.

При необичайно упорити случаи на лигавична кандида инфекция, дозата може да се увеличи на 100 mg дневно.

3. При дерматомикози – *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна кандидоза препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението нормално е 2- 4 седмици, като при *tinea pedis* може да се наложи лечение до 6 седмици. Продължителността на лечение не бива да надхвърля 6 седмици.

4. При системна кандидоза, включваща кандидемия, десеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандида инфекция - инфекции на перитонеума, ендокарда, белия дроб, уроинфекции обичайната доза е 400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата може да се увеличи на 400 mg дневно. Продължителността на лечение се базира на клиничния отговор.

5а. При криптококов менингит и криптококова инфекция на други органи, обичайната доза е 400 mg през първия ден, последвани от 200- 400 mg веднъж дневно. Продължителността на лечение при криптококова инфекция ще зависи от клиничното и микологичното повлияване, но обикновено е с поне 6-8 седмична продължителност при криптококовия менингит.

5б. Превантивно срещу рецидивите на криптококовия менингит при пациенти със СПИН, след като пациентът е преминал пълна първична терапия, *fluconazole* може да се прилага неопределено време при дневна доза от 100- 200 mg.

6. За профилактика на микотични инфекции при имунокомпрометирани пациенти, при които се смята, че има риск вследствие на неутропения след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия дозата следва да бъде 50- 400 mg веднъж дневно базирана на съществуващия риск за развитие на гъбична инфекция. При пациенти с висок риск от системна инфекция например пациенти, които са показали тежка или продължителна



неутропения както при трансплантация на костен мозък, препоръчителната доза е 400 mg веднъж на ден. Flucanazole следва да започне да се прилага няколко дни преди началото на очакваната неутропения и да продължи 7 дни след като нивото на неутрофилите се покачи над 1000 клетки на кубичен метър.

Деца:

Както при възрастните, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичния отговор на терапията. Flucanazole се прилага като единична дневна доза всеки ден. При деца не трябва да се надвишава максималната еднократна дневна доза определена за възрастни. Препоръчителната дневна доза при кандидоза на лигавиците е 3 mg/kg. За лечение на криптококови инфекции и системни кандидози препоръчителната доза е 6- 12 mg/kg дневно, според тежестта на заболяването. За профилактика на микотични инфекции при имунокомпрометирани пациенти, при които се смята, че има риск вследствие на неутропения след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия дозата следва да бъде 3- 12 mg/kg веднъж на ден, според степента и продължителността на неутропенията. При деца с увредена бъбречна функция дневната доза се редуцира според указанията, дадени за възрастни и степента на бъбречно увреждане. (виж дозиране при "Пациенти с увредена бъбречна функция").

Лекарствената форма не е подходяща при малки деца, поради което Flucanazole капсули може да се приема от деца на възраст поне 3 години.

Въпреки обширната информация за употреба на flucanazole при деца, съществуват ограничени данни за приложението на същия при генитална кандидоза у деца под 16 годишна възраст. Понастоящем не се препоръчва употребата му, освен ако не е абсолютно наложително и не съществуват други подходящи алтернативи.

Пациенти в напреднала възраст:

При липса на бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по- малък от 50 ml/min) дозировката следва да се промени, както е дадено по-долу.

Пациенти с увредена бъбречна функция:

Flucanazole се екскретира основно в урината като непроменен лекарствен продукт. При еднократна доза не се налагат корекции. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция,



които приемат многократни дози fluconazole, обичайната препоръчителна доза (съгласно индикациите) следва да се дава през първия ден, последвана от дневна доза , определена по следната таблица:

| Креатининов клирънс (ml/ min) | Процент от препоръчителната доза |
|-------------------------------|----------------------------------|
| > 50 | 100 % |
| ≤50 (никаква диализа) | 50 % |
| Редовна диализа | 100 % след всяка диализа |

4.3. Противопоказания

Fluconazole е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към него или сходни азолови производни, както и към някои от помощните вещества на капсулите. Съвместното приложение на terfenadine или cisapride е противопоказано при пациенти, получаващи fluconazole. (виж също 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При някои пациенти, особено онези с тежко съпътстващо заболяване като СПИН и рак, по време на лечение с fluconazole са били наблюдавани отклонения в хематологичните, чернодробните, бъбречните и други биохимични функционални изследвания, но клиничното значение и връзката с терапията са несигурни. Много рядко при пациенти, починали с тежко съпътстващо заболяване, получавали многократни дози fluconazole са намерени постмортални находки, включително чернодробна некроза. Тези пациенти едновременно са лекувани с множество лекарства, някои от които с известна потенциална хепатотоксичност и/ или са имали съпътстващо заболяване, което би могло да причини чернодробна некроза.

В случаи на хепатотоксичност не е наблюдавана очевидна връзка между обща дневна доза fluconazole, продължителност на терапията, пол или възраст на пациента; отклоненията обичайно са били обратими след прекратяване на лечението с fluconazole. Тъй като каузалната връзка с fluconazole не може да се изключи при пациенти, при които има отклонения от нормалните резултати при изследване на чернодробната функция по време на терапия с



fluconazole, следва да се мониторира, за да се избегне по-сериозно чернодробно увреждане. Fluconazole трябва да се прекрати, ако по време на лечение с него се появят клинични признаци и симптоми на развиващо се чернодробно заболяване. По време на лечение с fluconazole рядко пациенти са получавали ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens- Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите 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 следва да се прекрати. При пациенти с инвазивна/ системна микотична инфекция, лекувани с fluconazole, след появата на обриви лечението продължава, като се проследяват внимателно и лечението се спира, ако се развият булозни лезии или еритема мултиформе. В редки случаи, както при другите азоли, е била докладвана анафилаксия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Следните лекарствени взаимодействия са свързани с многократен дозов прием на fluconazole и са с неустановена връзка с еднократна доза от 150 mg:

Rifampicin

Съвместното приложение на fluconazole и rifampicin води до 25 % намаляване на площта под кривата "концентрация- време" и 20 % скъсяване на полуживота на fluconazole. В такъв случай да се има пред вид увеличаване на дозата на fluconazole.

Hydrochlorothiazide

В кинетично проучване на взаимодействие при съвместно приложение на многократни дози hydrochlorothiazide при здрави индивиди, получаващи fluconazole, плазмените концентрации на последния са се увеличили с 40 %. Ефектът на това увеличаване не налага промяна в дозата на fluconazole при индивиди, получаващи съвместно диуретици, въпреки че предписващият следва да го има предвид.

Антикоагуланти

В проучване на лекарствени взаимодействия, fluconazole е увеличил протромбиновото време (12 %) след приложение на warfarin при здрави индивиди. Пост-маркетинговият опит показва, че както и при другите азоли антимиотици са били докладвани случаи на кървене (суфузии, епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена), асоциирани с повишеното протромбиново време при пациенти, получаващи fluconazole, съвместно с warfarin.



Протромбиновото време при пациенти, получаващи кумаринов тип антикоагуланти следва да се проследява внимателно.

Бензодиазепини (краткосрочно действащи)

След перорално приложение на midazolam, fluconazole води до съществено увеличаване на концентрацията на midazolam и психомоторните ефекти. Този ефект върху midazolam е по-изявен след перорално приложение на fluconazole, отколкото ако последния се прилага интравенозно. Ако при пациенти, лекувани с fluconazole, се наложи приложение на бензодиазепини, следва да се има предвид намаляване на дозата на бензодиазепина, както и мониториране на пациента.

Сулфониурейни лекарства

Fluconazole е показал способността да удължава плазмения полуживот на съвместно приложените перорални сулфониурейни (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide) у здрави доброволци. Fluconazole и перорални сулфониурейни лекарства могат да се прилагат съвместно при пациенти с диабет, но следва да се има предвид възможността за възникване на хипогликемия.

Phenytoin

Съвместното приложение на fluconazole и phenytoin може да увеличи нивата на phenytoin в клинически значима степен. Ако е наложително приложението на двата лекарствени продукта, следва нивата на phenytoin да се мониторират и дозата му да се коригира до подържане на терапевтични нива.

Орални контрацептиви

Проведени са две кинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви, като са ползвани многократни дози fluconazole. Не са установени значими ефекти върху което и да е хормонално ниво при доза от 50 mg, докато при 200 mg дневно площта под кривата "концентрация- време" на етинилестрадиола и левоноргестрела 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.

Ендогенни стероиди

Fluconazole 50 mg дневно не повлиява ендогенните стероидни нива при жени: 200- 400 mg дневно нямат клинично значим ефект върху нивото на ендогените стероиди или върху стимулирания отговор на адренокортикотропния хормон при здрави доброволци от мъжки пол.

Циклоспорин

Кинетично проучване при пациенти с бъбречна трансплантация е показало, че fluconazole 200 mg дневно бавно повишава концентрацията на циклоспорин. Обаче в друго проучване многократни дози от 100 mg дневно, fluconazole не е повлиял



циклоспориновите нива при пациенти с костномозъчна трансплантация. Препоръчва се да се проследяват плазмените концентрации на циклоспорин при пациенти, получаващи fluconazole.

Theophylline

В плацебо контролирано проучване на лекарствени взаимодействия, приложението на 200 mg fluconazole дневно за 14 дни е довело до 18 % понижаване на средния плазмен клирънс на theophylline. Пациенти, получаващи 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, като при поява на такава, дозировката да се коригира съответстващо.

Terfenadine

Поради появата на сериозни аритмии вторично след удължаване на QTc интервала при пациенти, получаващи други азолови антимикотици, съвместно с terfenadine, са проведени проучвания за лекарствени взаимодействия. Проучване с дневна доза от 200 mg fluconazole не е дало данни за удължаване на QTc интервала. Друго проучване с дневни дози от 400 mg и 800 mg fluconazole е показало, че многократни дози от 400 mg дневно или по-големи значително повишават плазмените нива на terfenadine, когато се прилагат съвместно. Съществуват спонтанно докладвани случаи на палпитации, тахикардия, замаяност, болки в гръдния кош при пациенти, приемащи съвместно fluconazole и terfenadine, в които случаи връзката между докладваните нежелани реакции към лекарствената терапия или съпътстващото заболяване не е била ясна. Поради потенциалната сериозност на подобни взаимодействия съвместното приложение на terfenadine и fluconazole не се препоръчва. (виж също 4.3. "Противопоказания")

Cisapride

Докладвани са случаи на ефекти от страна на сърцето, включително torsades de pointes при пациенти, на които съвместно се дава fluconazole и cisapride. В повечето от тези случаи пациентите са се оказвали предразположени към аритмии или са имали сериозно съпътстващо заболяване, като поради това връзката между докладваните реакции и евентуалното лекарствено взаимодействие между fluconazole и cisapride не е ясна. Съвместно приложение на fluconazole и cisapride е противопоказано.

Zidovudine

Две кинетични проучвания са показали повишени нива на zidovudine най-вероятно предизвикани от намалената конверсия на zidovudine до неговия основен метаболит. В едно проучване са определени нивата на zidovudine при пациенти със СПИН или СПИН – свързан комплекс, преди и след 200 mg fluconazole дневна доза в



продължение на 15 дни. Установено е значително увеличаване на площта под кривата "концентрация- време" на zidovudine (20 %). Друго рандомизирано, двойно кръстосано проучване за два периода изследва нивата на zidovudine при HIV инфектирани пациенти. На два пъти с интервал от 21 дни, пациентите са получавали 200 mg zidovudine на всеки осем часа с или без fluconazole 400 mg дневно за 7 дни. Площта под кривата "концентрация- време" на zidovudine значително се е увеличила (74 %) по време на съвместната употреба на двата лекарствени продукта. Пациентите, получаващи тази комбинация от лекарствени продукти следва да се наблюдават за развитие на нежелани реакции, свързани с приложението на zidovudine.

Rifabutin

Има данни, сочещи, че съществува взаимодействие между fluconazole и rifabutin при съвместната им употреба, което довежда до повишени плазмени нива на rifabutin. Докладвани са случаи на увеит при пациенти, приемали съвместно fluconazole и rifabutin. Пациентите, получаващи тази комбинация от лекарствени продукти следва да се наблюдават за развитие на нежелани реакции.

Tacrolimus

Съществуват данни, сочещи, че съществува взаимодействие между fluconazole и tacrolimus при съвместната им употреба, което довежда до повишени плазмени нива на tacrolimus. Докладвани са случаи на нефротоксичност при пациенти, приемали съвместно fluconazole и tacrolimus. Пациентите, получаващи тази комбинация от лекарствени продукти следва да се наблюдават внимателно.

Приложението на fluconazole при пациенти, приемащи astemizole или други лекарства, метаболизирани от цитохром P450 системата, могат да се получат асоциирани с това увеличения на плазмените нива на тези лекарства. При липса на определена информация, следва да се внимава при съвместно приложение с fluconazole. Пациентите да се подложат на внимателно наблюдение.

Проучвания на лекарствени взаимодействия са показали, че когато fluconazole перорално се прилага с храна, cimetidine, антиациди или последващо след обща ирадиация при трансплантация на костен мозък, не възниква клинично значимо повлияване на абсорбцията на fluconazole.

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



4.6. Бременност и кърмене

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Съществуват данни за множествени вродени малформации при новородени, чиито майки са били лекувани за кокцидиоидомикоза в продължение на 3 и повече месеца с високи дози fluconazole (400 – 800 mg дневно). Връзката между fluconazole и тези случаи не е ясна. Приложението на fluconazole по време на бременност трябва да се избягва с изключение на случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата от лечението с fluconazole значително превишава възможния риск за плода.

Поради това, че fluconazole се открива в кърмата в количества подобни на тези в плазмата, приложението му при кърмачки не е препоръчително.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Опитът с fluconazole показва, че лечението с него не оказва никакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Fluconazole като цяло се понася добре. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и асоциирани с fluconazole са:

Централна и периферна нервна система:

Главоболие

Дерматологични:

Обрив

Гастро-интестинални:

Абдоминална болка, диария, флатуленция, гадене.

При някои пациенти, особено онези със сериозни съпътстващи заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с fluconazole и сродни агенти са били наблюдавани промени в бъбречните и хематологичните функционални показатели и абнормни стойности на чернодробните показатели, но клиничното значение и връзка с лечението не е ясна (виж 4.4)

Чернодробни/билиарни:

Хепатотоксичност, включваща редки случаи с фатален изход



повишена алкална фосфатаза, повишен билирубин, увеличени SGOT, SGPT.

В допълнение, следните нежелани реакции са възниквали в постмаркетинговия период:

Централна и периферна нервна система:

Замаяност, гърчове.

Дерматологични:

Алоpecia, ексфолиативни кожни промени, включващи синдром на Stevens- Johnson и токсична епидермална некролиза.

Гастро-интестинални:

Диспепсия, повръщане.

Хематопоеична и лимфна система:

Левкопения, включваща неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения

Имунологични реакции:

Анафилаксия (включваща ангиоедем, оток на лицето, пруритус, уртикария)

Чернодробни/билиарни:

Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница.

Метаболитни/хранителни:

Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия.

Други: промени във вкуса.

4.9. Предозиране

Съществуват данни за случаи на предозиране с fluconazole. В един от тях 42 годишен пациент, инфектиран с HIV е получил халюцинации и е показал параноидно поведение след известно поглъщане на 8200 mg fluconazole, непотвърдено от неговия лекар. Пациентът е бил приет в болница и състоянието му е било подобро в рамките на 48 часа.

В случай на предозиране, поддържащо и симптоматично лечение със стомашен лаваж, ако е необходимо, може да се окажат адекватни мерки.

Поради това, че fluconazole се екскретира в голямо количество в урината, форсираната диуреза евентуално ще повиши нивото на елиминиране. Тричасова хемодиализа понижава плазмените нива с около 50 %.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Fluconazole показва слаба фармакологична активност в голям брой проучвания при животни. Възниквали са известно удължаване на времето за заспиване с пентобарбитон при мишки (p.o.), както и повишено средно артериално налягане, левовентрикуларно кръвно налягане и увеличена сърдечна честота при анестезирани котки (i.v.). При високи концентрации при плъхове е наблюдавана инхибиция на овариалната продукция. Fluconazole 50 mg дневно, давани до 28 дни не са повлияли плазмените концентрации на тестостерона при мъже или концентрацията на стероиди при жени в детеродна възраст.

Fluconazole 200- 400 mg дневно не е имал клиничен ефект върху ендогенните стероидни нива или на АСТН стимулирания отговор при здрави мъже доброволци. Проучвания на взаимодействията с antipyrine показват, че еднократна или многократни дози fluconazole 50 mg не са повлияли метаболизма му.

Механизъм на действие

Fluconazole, принадлежащ към триазоловия клас антимиотици е мощен и селективен инхибитор на ензимите на гъбичната клетка, необходими за синтезата на ергостерол. Fluconazole е високо специфичен за цитохром P- 450 зависимите ензими на гъбичките.

Граници

Следните граници на минималните инхибиторни концентрации, разделящи чувствителните от организмите с междинна чувствителност и тези с междинна чувствителност от резистентните организми са предложени по препоръката на NCCLS:

Чувствителни (S) ≤ 8 mg/ L

С междинна чувствителност (I) 16- 32

Резистентни (R) ≥ 64 mg/ L

Антимикробен спектър

Както перорално, така и венозно приложеният fluconazole е бил активен при редица модели на микотични инфекции у животни. Показана е активност срещу опортюнистични микози, като инфекции с



Candida spp., включително системна кандидоза при имунокомпрометирани животни; с *Cryptococcus neoformans*, включително и интракраниални инфекции; с *Microsporium* spp. и с *Trichophyton* spp. Fluconazole също така е показал активност в животински модели на ендемични микози, включително инфекции с *Blastomyces dermatitidis*; с *Coccidioides immitis*, включително интракраниални инфекции и с *Histoplasma capsulatum* при нормални и имunosупресирани животни.

Има данни за случаи на суперинфекция с *Candida* species различни от *C. albicans*, които често присъщо не са чувствителни към fluconazole (на пример *Candida krusei*). Подобни случаи могат да наложат алтернативна антимикотична терапия.

Преобладаването на резистентност може да варира географски и по време за определени щамове, ето защо е желателно изследване на резистентност, особено когато се лекуват тежки инфекции.

Резистентност

Механизъм на резистентност

Механизмите на азолова резистентност при *Candida albicans* включват увреждане на таргетния ензим (ланостерол 14- деметилаза) и свръхекспресия на ефлукс преносителите, които намаляват вътреклетъчната концентрация на лекарството.

Кръстосана резистентност

Някои щамове на *Candida albicans* резистентни *in vitro* към ketosazole и/ или други азолови антимикотични лекарствени продукти са имали минимални инхибиторни концентрации на fluconazole $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, когато се изследва *in vitro*; когато се проучва *in vivo* при плъхове, fluconazole не е бил ефективен при инфекции, причинени от тези резистентни щамове. Fluconazole резистентни щамове резистентни към други азолови антимикотични агенти също са били докладвани.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните качества на fluconazole след перорално или интравенозно приложение са сходни. След перорално приложение fluconazole се абсорбира добре, като плазмените нива (и системната бионаличност) са над 90 % от нивата, достигнати след интравенозно приложение. Оралната абсорбция не се повлиява от съвместния прием на храна. Върхови плазмени концентрации на



гладно се достигат между 0.5 и 1.5 часа след приема на дозата с време на полуелиминиране от около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. 90 % от стационарните нива се достигат в рамките на 4- 5 дни при еднократна дневна доза, приемана няколко дни.

Приложението на натоварваща доза (през първия ден) двукратна на дневната доза увеличава плазмените нива до около 90 % от стационарните нива на втория ден. Привидният обем на разпределение е близък до обема на тоталната телесна течност. Свързването с плазмените протеини е слабо (11-12%). Fluconazole добре прониква във всички телесни течности, които са проучени. Нивата на fluconazole в слюнката и храчките са подобни на плазмените нива. При пациенти с микотичен менингит, нивата на fluconazole в ЦНС са приблизително 80 % от съответните плазмени нива.

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 от 50 mg веднъж дневно, концентрацията на fluconazole след 12 дни е 73 µg / g, а 7 дни след прекратяване на терапията концентрацията все още е 5.8 µg / g.

Основният път за екскреция е през бъбреците, като приблизително 80 % от приложената доза се открива в урината като непроменен лекарствен продукт. Клирънсът на fluconazole е пропорционален на креатининовия клирънс. Няма доказателства за циркулиращи метаболити.

Дългият плазмен полуживот обосновава възможността за лечение с еднократна доза при генитална кандидоза и дозирането веднъж дневно при останалите индикации.

Проучване сравнява концентрацията в слюнката и плазмата на единична доза fluconazole 100 mg, приложени като капсула или като перорална суспензия чрез жабурене и задържане в устната кухина за 2 минути и последващо поглъщане. Максимална концентрация на fluconazole в слюнката при суспензията се наблюдава 5 минути след поглъщането, като е 182 пъти по- висока от максималната концентрация в слюнката при капсулата, която се достига 4 часа след поглъщането на капсулата. След около 4 часа, концентрациите на fluconazole в слюнката са сходни. Средната площ под кривата "концентрация- време" (AUC₀₋₉₆) в слюнката е значително по- голяма при суспензията в сравнение с капсулата. Няма съществена разлика нивата на елиминиране от слюнката или в плазмените фармакокинетични параметри за двете лекарствени форми.



Фармакокинетика при деца

При деца са били докладвани следните фармакокинетични данни:

| Проучвана възраст | Доза (mg/kg) | Полуживот (часа) | AUC ($\mu\text{g.h/ml}$) |
|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| 11 дни-11 месеца | единична i.v. 3 mg/ kg | 23 | 110.1 |
| 9 месеца-13 години | единична per os 2 mg/ kg | 25.0 | 94.7 |
| 9 месеца-13 години | единична per os 8 mg/ kg | 19.5 | 362.5 |
| 5 години-15 години | многократна per os 2 mg/ kg | 17.4* | 67.4 |
| 5 години-15 години | многократна per os 4 mg/ kg | 15.2* | 139.1 |
| 5 години-15 години | многократна i.v. 3 mg/ kg | 15.5 | 41.6 |

*отчита последния ден

При недоносени новородени (гестационна възраст около 28 седмици), на всеки трети ден за максимум от 5 дни интравенозно са прилагани по 6 mg/ kg flucanazole, докато недоносените новородени са оставали в отделението за интензивни грижи. Средното време на полуелиминиране е било 74 (варира от 44- 185) през първия ден, намалява до 53 (варира 30- 131) на 7 ден и 47 (варира 27- 68) на 13 ден.

Площта под кривата (microgram.h/ ml) е 271 (варира 173- 385) през първия ден, увеличава се средно с 490 (варира 292- 734) на 7 ден и намалява средно с 360 (варира 167- 566) на 13 ден.

Обемът на разпределение (ml/kg) е 1183 (варира 1070- 1470) през първия ден, повишава се с времето със средно 1184 (варира 510- 2130) на 7 ден и 1328 (варира 1040- 1680) на 13 ден.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност: При дози от 25 и 50 mg/ kg и по- високи от тях са наблюдавани увеличаване в анатомичните фетални вариации (допълнителни ребра, дилатация на бъбречното легенче) и забавяне на осификацията. При дози вариращи от 80 mg/ kg (приблизително 20- 60 пъти препоръчителната доза при възрастни) до 320 mg/ kg при плъхове се е увеличил ембриолаталитетът и абнормалностите при плода, включващи вълнообразни ребра, вродена цепка на небцето и абнормална кранио- фациална осификация. Тези ефекти са свързани с инхибицията на синтеза на естрогена при плъхове и може да е резултат от известните ефекти на намаления естроген върху бременността, органогенезата и раждането.

Карциногенеза: Fluconazole не е показал данни за карциногенен потенциал при мишки и плъхове, лекувани per os за 24 месеца при дози от 2.5, 5 или 10 mg/ kg дневно. Мъжките плъхове, лекувани с 5 и 10 mg/ kg дневно са имали повишена честота на хепатоцелуларен аденом.

Мутагенеза: Fluconazole с или без метаболитна активация е дал негативни резултати в тестове за мутагенност при 4 щама на *S. typhimurium* и при система на миши лимфом L 5178Y. Цитогенетични проучвания in vivo (миши костномозъчни клетки, след перорално приложение на fluconazole) и in vitro (човешки лимфоцити, подложени на fluconazole 1000 µg/ ml) не са дали хромозомни мутации.

Увреждане на фертилността: Fluconazole не е повлиял фертилността на мъжки или женски плъхове, лекувани перорално с дневни дози от 5, 10 или 20 mg/ kg или с парентерални дози от 5, 25 или 75 mg/ kg , въпреки че началото на раждането е било малко забавено при 20 mg/ kg per os. При интравенозно перинатално проучване при плъхове при 5, 20 и 40 mg/ kg, е наблюдавано трудно раждане и удължено раждане, при 20 mg/ kg и при 40 mg/ kg, но не и при 5 mg/ kg. Смущенията в раждането са довели до лекото увеличение на броя на мъртвородените и пониженото оцеляване на новородените при тези дозови нива. Ефектите върху раждането при плъхове са свързани със видово- специфичното понижаване на естрогенното ниво от високите дози fluconazole. Подобна хормонална промяна при жени, лекувани с fluconazole не е била наблюдавана.



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

| | | |
|---|-------|--------|
| | 50 mg | 150 mg |
| Lactose monohydrate | 38.50 | 115.50 |
| Maize starch | 30.00 | 90.00 |
| Colloidal anhydrous silica | 0.25 | 0.75 |
| Magnesium stearate | 1.125 | 3.375 |
| Sodium lauryl sulphate | 0.125 | 0.375 |
| Капсула: Patent blue, Gelatin, Purified water, Titanium Dioxide | | |

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C в оригиналната опаковка.
Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

50 mg

Блистерни ленти по 7, картонена кутия по 7 капсули.

150 mg

Блистерни ленти по 1 капсула, картонена кутия по 1 капсула.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на производителя

Ranbaxy Laboratories Limited,
Industrial Area-3, Dewas- 455001,
Madhya Pradesh,



India

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Ranbaxy Laboratories Limited,
Devika Towers, Nehru Place,
New Delhi – 100019,
India.

9. Регистрационен номер

10. Дата на първо разрешение за употреба

11. Дата на актуализация на текста

Януари, 2002 г.

