

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на медицинския продукт

FLUCOZAL 150
Флукозал 150

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10952/01.06.05	
673/26.04.05	<i>Мисир.</i>

2. Качествен и количествен състав

Една капсула Флукозал съдържа:

Активна субстанция: Fluconazole 150 mg

Помощни вещества: Lactosa, Maize starch, Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Sodium laurylsulfate, Gelatin

Лекарствена форма

1 капсула от 150 mg

3. Клинични данни

3.1 Терапевтични показания

Флуконазол е мощен селективен инхибитор на гъбичните ензими, необходими за синтеза на ергостерол от тинидазоловия клас антимикотици.

Флуконазол е показан при:

✓ Остри и рецидивиращи вагинални кандидози, кандидозен баланит. Лигавични кандидози. Тук влизат орофаренгиални, езофагеални, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, кожнолигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (соор). Препарата може да се употребява при пациенти с нормални защитни сили, както и от имунокомпрометирани болни.

✓ Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea pedis и кожни кандидози. Флуконазол не е показан за лечение на нокътни инфекции.

✓ Системна кандидоза, включваща кандидемия, дисеминирана кандидоза и други форми на инвазивни кандидозни инфекции. Това включва инфекции на перитонеума, ендокарда, пулмоналния и уринарен тракт. Кандидози при пациенти със злокачествени заболявания; приемащи цитостатици или подложени на имunosупресивна терапия

✓ Криптококова болест, в това число криптококов менингит и инфекции с друга локализация (напр. белодробна, кожна). Препаратът може да се прилага както при пациенти с нормална имунна система, така и при пациенти със СПИН, с органна трансплантация и други причини за имunosупресия. Флуконазол може да се прилага и за поддържаща терапия за превенция на криптококова болест при пациенти със СПИН.

✓ За превенция на микотични инфекции при имунокомпрометирани болни с неутропения в резултат на химиотерапия или радиотерапия, както и при пациенти с костномозъчна трансплантация.



3.2 Дозировка и начин на приложение

Дневната доза Флуконазол се определя от вида и тежестта на микотичната инфекция. В повечето случаи за лечение на вагинална кандидоза е достатъчна еднократна доза. Лечението на инфекции изискващи по-големи дози Флуконазол, трябва да продължи докато клиничните параметри или лабораторните тестове не покажат, че активната микотична инфекция е овладяна. Неадекватен период на лечение може да доведе до рецидивирание на активната инфекция. При пациенти със СПИН и криптококов менингит е необходимо провеждане на поддържаща терапия за превенция на реинфекцията.

При Възрастни

- ✓ Кандидозен баланит или вулвовагинит: 150 mg еднократно
- ✓ Лигавични кандидози
- ✓ Орофарингеална кандидоза: препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно 7-14 дни. Лечението обикновено не трябва да надвишава 14 дена, освен при силно имунокомпрометирани пациенти.
- ✓ Атрофична кандидоза на лигавицата на устата при пациенти със зъбни протези: препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно 14 дни заедно със локален антисептик за третиране на зъбната протеза.
- ✓ За други кандидозни инфекции на лигавиците (с изключение на вагиналните кандидози, виж по-горе), например езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, мекотъканни кандидози и т.н.: препоръчителната доза е 50 mg дневно, в продължение на 14 до 30 дни.
- ✓ При необичайно трудни случаи на лигавични кандидози дозата може да бъде повишена до 100 mg дневно.
- ✓ За tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolor и кожни кандидози препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно. Курсът на лечение обикновено е 2 до 4 седмици, но tinea pedis може да наложи лечение до 6 седмици. Продължителността на лечението не трябва да надвишава 6 седмици.
- ✓ За кандидемия, дисеминирана кандидоза и други инвазивни кандидозни инфекции: препоръчителната доза е 400 mg първия ден, последвано от 200 mg веднъж дневно. За постигане на клиничен отговор дозата може да бъде повишена до 400 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението се определя от клиничния отговор.
- ✓ За криптококов менингит и други криптококови инфекции: препоръчителната доза е 400 mg първия ден, последвано от 200-400 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението на криптококовите инфекции зависи от клиничния и микологичен отговор, но обикновено е най-малко 6 до 8 седмици за криптококов менингит.
- ✓ За превенция на клиничното обостряне на криптоковият менингит при пациенти със СПИН, след като пациента е минал пълния курс на първичното лечение, флуконазол може да се назначи за неопределено дълго време с дневна доза 100-200 mg.
- ✓ За превенция на микотични инфекции при имунокомпрометирани



болни имайки предвид риска от неутропения последваща цитостатичната терапия или радиотерапия, дозата трябва да бъде 50-400 mg дневно, основано на риска от развиващата се гъбична инфекция. При пациенти с повишен риск от системна инфекция, например пациенти при които се очаква да имат силно изразена или продължителна неутропения като при костномозъчна трансплантация, препоръчителната доза е 400 mg дневно. Началната доза е няколко дена преди началото на неутропенията и продължава седем дена след като броя на неутрофилите се повиши над 1000 клетки на mm^3 .

Нормалната доза при възрастни трябва да се използва ако няма данни за бъбречна недостатъчност. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 40 ml/min) дозата трябва да бъде променена както е описано по-долу.

При пациенти с бъбречна недостатъчност:

Флуконазол се екскретира предимно чрез урината като непроменен. Не се налагат промени при терапия с единична доза. При многодозова терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност, нормално дозите трябва да бъдат давани на първия и втория ден от лечението. Дозовите интервали или дневната доза трябва да се променят според креатининовия клирънс както следва:

<i>Креатининов клирънс (ml/min)</i>	<i>Дозов интервал/дневна доза</i>
> 40 ml/min	24h (нормален дозов режим)
21-40 ml/min	48h или половин нормална дневна доза
10-20 ml/min	72h или 1/3 нормална дневна доза

За пациенти редовно ходещи на хемодиализа, дозата се приема след всяка диализа.

4. Противопоказания

Флуконазол не трябва да се употребява при пациенти които имат свръхчувствителност към препаратите от тинидазоловата група.

5. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При някои пациенти, особено при такива със системни заболявания като СПИН и карцином, се наблюдават аномалии на чернодробните, бъбречните, хематологичните и другите биохимични показатели по време на лечението с флуконазол, но клинично значение и връзка с лечението не са установени.

Много рядко при пациенти, починали от тежко основно заболяване, които са приемали много дози флуконазол, е установена пост мортем чернодробна некроза. Тези пациенти са приемали съвместно с флуконазол множество други медикаменти, някои от които са потенциално хепатотоксични, и/или имат системно заболяване, което може да доведе до чернодробна некроза. Като резултат причинно-следствена връзка с флуконазол не може да бъде изключена. В такъв случай трябва да се оцени нивото на риск-полза от продължаването на лечението с флуконазол при пациенти със значително повишени нива на чернодробните ензими.



Рядко се наблюдават ексфолиативни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермолиза по време на лечението с флуконазол. Пациентите болни от СПИН са по-склонни към остри реакции към много медикаменти.

Ако се появят обриви при пациенти лекувани за повърхностни гъбични инфекции, където флуконазол е средство на избор, по нататъшното приемане на препарата трябва да се прекрати. Пациенти с инвазивни/системни гъбични инфекции, които получат обриви, трябва да се наблюдават внимателно и приемането на флуконазол да се прекрати ако са появят булезни лезии или еритема мултиформе.

6. Лекарствени взаимодействия

Наблюдавани са следните лекарствени реакции при употребата на повече дози Флуконазол. Същите не са установени за еднократна доза 150 mg Флуконазол.

Антикоагуланти: В едно изследване се съобщава, че флуконазол повишава протромбиновото време след приемане на варфарин от здрави доброволци. Въпреки че степента на промяна е малка (12 %), се препоръчва внимателно следене на протромбиновото време при пациенти приемащи кумаринов тип антикоагуланти.

Сулфанилурейнни препарати: Флуконазол се проявява като удължаващ серумния полуживот на оралните сулфанилурейнни препарати (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид), приемани заедно с него при здрави доброволци. флуконазол и оралните сулфанилурейнни препарати могат да се назначават заедно при диабетици, но трябва да се има предвид опасността от хипогликемични реакции.

Хидрохлортиазид: В едно фармакокинетично изследване на взаимодействията се съобщава, че при едновременното приемане на многократни дози Хидрохлортиазид при здрави доброволци приемащи Fluconazole, се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на флуконазол с 40 %. Ефекта на тази величина не налага промяна в дозовия режим на флуконазол при пациенти приемащи едновременно диуретици, но въпреки това лекарят трябва да го има предвид.

Фенитоин: Едновременното приемане на флуконазол и фенитоин може да повиши нивата на фенитоин до клинично значими стойности. Ако е необходимо и двата препарата да се приемат едновременно, фенитоиновите нива трябва да се следят и съответно дозата на фенитоина да се регулира до степен, при която да са запазени терапевтичните нива.

Рифампицин: Едновременното приемане на флуконазол и рифампицин дава като краен ефект намаляване с 25 % в AUC и 20 % по-къс полуживот на флуконазол. При пациенти приемащи едновременно рифампицин трябва да се има предвид повишаване на дозата на флуконазол.



Орални контрацептиви: Представени са две фармакокинетични изследвания за комбинирането на орални контрацептиви с многократни дози флуконазол. Не са наблюдавани значими ефекти на хормоналното ниво при 50 mg флуконазол, докато при 200 mg дневно AUC на етинил естрадиола и левоноргестрона се повишават с 40 % и 24 % съответно. Така че използването на повече от една доза флуконазол при тези дозировки има нежелателен ефект върху ефикасността на оралните контрацептиви.

Ендогенни стероиди: 50 mg флуконазол дневно няма ефект върху ендогенните нива на стероидите при мъже: 200-400 mg дневно нямат клинично значим ефект върху нивата на ендогенните стероиди или върху АСТН стимулиран отговор при здрави мъже доброволци.

Циклоспорин: Във фармакокинетично изследване при пациенти с бъбречна трансплантация се установява, 200 mg флуконазол дневно бавно повишава концентрацията на циклоспорина. При друго изследване за многодозово приемане на 100 mg дневно, флуконазол няма ефект върху нивата на циклоспорина при пациенти с костномозъчна трансплантация. Препоръчва се мониториране на плазмените нива на концентрация на циклоспорина при пациенти приемащи флуконазол.

Теофилин: При плацебо контролирано изследване за взаимодействие, назначаването на флуконазол 200 mg за 14 дена дава като резултат намаляване с 18% на плазмения клирънс на теофилина. Пациенти, приемащи високи дози теофилин, или при които има повишен риск от теофилинова интоксикация, трябва да се наблюдават за симптоми на теофилинова интоксикация докато приемат флуконазол и терапията да се промени съответно при поява на симптоми на теофилинова токсичност.

Терфенадин: Поради честотата на сериозните ритъмни нарушения дължащи се на удължаване на QT интервала при пациенти, приемащи други азолови антимикотици заедно със терфенадин, са направени изследвания по въпроса. В едно изследване за 200 mg дневна доза флуконазол не се установява удължаване на QT интервала. Друго изследване за 400 mg и 800 mg дневна доза флуконазол, показва че флуконазол приложен в дози равни или по-големи от 400 mg повишава плазмените нива на терфенадина, когато се взимат заедно двата препарата. Има описани и единични случаи на палпитации, тахикардия, виене на свят и стенокардна болка при пациенти приемащи едновременно флуконазол и терфенадин, където е докладваната взаимовръзка между приеманата медикаментозна терапия и съпътстващите медицински условия не е много чиста. Поради сериозността на потенциалната взаимовръзка, се препоръчва да не се взима терфенадин комбинирано с флуконазол (виж противопоказания).

Цизаприд: Има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително torsade de pointes при пациенти, при които са прилагани едновременно флуконазол и цизаприд. В повечето от тези случаи, пациентите са



били предразположени към аритмии или са имали сериозно придружаващо заболяване, така че взаимовръзката в тези случаи за възможно флуконазол-цизаприд взаимодействие не е чиста. Няма официални изследвания относно взаимодействието между флуконазол и цизаприд. Поради потенциалната сериозност на такова едно взаимодействие, се препоръчва цизаприд да не се приема заедно с флуконазол (виж противопоказания).

Астемизол: Използването на флуконазол от пациенти приемащи едновременно астемизол или други медикаменти метаболизиращи се от ензимната система цитохром Р-450 може да се свърже с повишаване на серумните нива на тези медикаменти. При отсъствие на окончателна информация за тези взаимодействия, трябва да се внимава когато се назначава и флуконазол.

Зивовудин: Две фармакокинетични изследвания дават данни за увеличение нивата на зивовудин, най-вече поради забавянето на превръщането му в основния му метаболит. Едно проучване определя нивата на зивовудина при пациенти със СПИН и ARC преди и след приемането на флуконазол 200 mg дневно в продължение на 15 дена. Наблюдава се значително повишаване на AUC (20 %) зивовудин. Второ рандомизирано двойно-кръстосано проучване за два периода, определя нивото на зивовудин при HIV инфектирани пациенти. В двата случая през период от 21 дни, пациентите приемали зивовудин 200 mg на всеки 8 часа със или без флуконазол 400 mg дневно в продължение на седем дни. AUC на зивовудин значително нараства (74 %) по време на съвместното приемане на флуконазол. Пациентите приемащи тази комбинация, трябва внимателно да бъдат проследявани за странични реакции, свързани със зивовудин.

Направени са изследвания, които показват че когато перорално се приема флуконазол с храна, симетидин, антиацидни средства или при тотално облъчване на тялото по повод костно-мозъчна трансплантация, не настъпва клинично значима промяна в абсорбцията на флуконазола.

Лекарите трябва да знаят, че не са правени изследвания за други лекарствени взаимодействия, но е възможно и да има такива.

7. Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност: Има малък опит при използването на флуконазол при хора. Наблюдавани са вродени аномалии само при животни при високи дози, при които са регистрирани и токсични ефекти върху майката. Тези ефекти не могат да се свържат с приемането на флуконазол в терапевтични дози. Приложението по време на бременност трябва да се избягва ако има по-безопасна алтернатива за майката и плода.

Приложение по време на кърмене: Не се препоръчва приложението на флуконазол при кърмещи жени, поради това, че достига в млякото концентрации близки до плазмените.

8. Влияние върху възможността за управление на МПС и работа с машини



Опитът с флуконазол показва, че лечението с него не нарушава способността на хората да шофират и да работят с машини.

9. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите странични ефекти на флуконазол са свързани с гастроинтестиналния тракт. Те са гадене, коремна болка и главоболие. Други странични ефекти се наблюдават рядко (< 1 %). Виж специални предупреждения и специални мерки.

10. Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично лечение (при необходимост поддържащо лечение и стомашна промивка). Флуконазола предимно се екскретира чрез урината; така че при форсирана диуреза вероятно ще се повиши нивото на елиминирането му. Три часова хемодиализа намалява плазмените му нива приблизително с 50 %.

11. Фармакологични данни

11.1 Фармакодинамични свойства

Флуконазола е тинидазолов антимиотик, инхибиращ специфично цитохром Р-450 зависимите ензими на гъбичките, в резултат на което се нарушава ергостероловия синтез в гъбичната клетъчна мембрана. Ефективен е срещу *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp* и *Trichophyton spp*.

Установена е резистентност при някои *Candida spp*. Съобщава се и за кръстосана резистентност към другите азолови препарати при дълговременна профилактика с флуконазол.

11.2 Фармакокинетични свойства:

Флуконазола се абсорбира добре при орално приложение, като бионаличността му при перорален прием е 90 % или повече от този при венозен прием на медикамента. Докладвани са най-високи концентрации от 6,72 µg/ml при здрави доброволци приемали 400mg перорална доза. Максимални концентрации се достигат до 1-2 часа от оралния прием на препарата. Многократни дози (50-400mg) са необходими за достигане на максимална плазмена концентрация. Устойчиви нива на плазмена концентрация се достигат между 6^{-ти} и 10^{-ти} ден, но може да се достигне и за два дена, ако се дава натоварваща доза.

Флуконазола се разпределя значително и нивото му на разпределение е близко до това на водата в цялото тяло. Концентрациите му в майчината кърма, ставната течност, слюнката, хрчката, вагиналните течности и перитонеалната течност са близки до плазмените му концентрации. Концентрациите му в



цереброспиналната течност достигат до нива от 50 до 90 % от плазмените концентрации при микотичен менингит. Свързането му с плазмените протеини е ниско – 12 %.

Осемдесет процента от флуконазола се екскретира непроменен с урината; 11 % се екскретира като метаболити. Елиминационния полуживот на флуконазола е около 30 часа и се повишава при пациенти с нарушена бъбречна функция. Флуконазола се елиминира при хемодиализа.

12. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност:

Повишаването на вродените анатомични аномалии (по-голям брой ребра, дилатация на бъбречното легенче) и задръжка в осификацията се наблюдават при 25 и 50 mg/kg и по-високи дози. С повишаване на дозите от 80 mg/kg до 320 mg/kg ембрионалната смъртност при плъхове се повишава и вродените аномалии включват вълнообразни ребра, цепнато небце и неправилна кранио-фациална осификация.

Флуконазола приложен перорално при мъжки или женски плъхове в дневни дози 5,10 или 20 mg/kg, или парентерално в дози 5,25 или 75 mg/kg няма ефект върху фертилитета, въпреки че е наблюдавано слабо забавяне на раждането при 20 mg/kg p.o. В едно перинатално проучване при плъхове е установено, че интравенозното въвеждане на 5,20 и 40 mg/kg, е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при някои животни при дози от 20 и 40 mg/kg, но не и при доза от 5 mg/kg. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози са довели до леко повишаване на броя мъртвородените животни и намаляване на броя на преживяемостта на новородените при тези дозови нива. Въздействието върху родовия процес при плъхове може да бъде обяснено с видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. Такива хормонални изменения не са наблюдавани при жени третирани с флуконазол.

Канцерогенност:

Няма доказателства за канцерогенния потенциал на флуконазола при мишки и плъхове третирани перорално 24 месеца с дози 2,5,5 или 10 mg/kg/дневно. При мъжки плъхове третирани с 5 и 10 mg/kg/дневно се повишават случаите на хепатоцелуларни аденоми.

Мутагенеза:

Няма данни за мутагенна активност на флуконазола със или без метаболитна активация от тестовите при 4 щама *S. typhimurium* както и при лимфома L5178Y у мишки. Цитогенетичните изследвания ин vivo (миши костномозъчни клетки след перорално приемане на флуконазол) и ин vitro (човешки лимфоцити експонирани на 1000 µg/ml) не показват хромозомни мутации.



13. Фармацевтични данни

Списък на помощните вещества:

Lactosa, Maize starch, Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Sodium laurylsulfate, Gelatin

Несъвместимости

Няма приложения

Срок на годност

Три години

Специални условия на съхранение

Да се съхранява на хладно, сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C

Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/Al в картонена кутия

Инструкции за приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели

Притежател на разрешението за продажба

Aegis Ltd.,
1 Eferpris Str.
2003 Nicosia, CYPRUS, EUROPE

Регистрационен номер

Flucozal 150 – № 9800254/24.08.1998г.

Дата на първоначалното/подновено разрешение за употреба

Flucozal 150 – 24.08.1998 г.

Дата на (частичната) ревизия на текста

Януари 2002

