

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛУКОРИК 50 mg капсули

ФЛУКОРИК 150 mg капсули

FLUCORIC 50 mg capsules

FLUCORIC 150 mg capsules

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-2339 / 21.06.08
Одобрено:	16 / 15.07.08

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FLUCORIC 50 mg капсули

Всяка капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 50 mg

FLUCORIC 150 mg капсули

Всяка капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 150 mg

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ФЛУКОРИК 50 mg капсули представляват сини /бели твърди желатинови капсули с размер „4” и надпис “RANBAXY” с черно хранително мастило върху тялото и капачето, съдържащи бял до безцветен прах. Всяка капсула съдържа 50 mg флуконазол.

ФЛУКОРИК 150 mg капсули представляват сини / сини твърди желатинови капсули с размер „1” и надпис “RANBAXY” с черно хранително мастило върху тялото и капачето, съдържащи бял до безцветен прах. Всяка капсула съдържа 150 mg флуконазол.

За списък на помощните вещества виж отдел 6.1.

### 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.

Флукорик 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. Флукорик капсули не е показан при инфекции на ноктите.

4. Системна кандидоза, включваща кандидемия, десеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандидоза 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. Флуконазол капсули 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. Следва да се спазват официалните насоки за употреба на антибактериални продукти.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Flucoric се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като пътят на въвеждане се определя от клиничното състояние на пациента. При преминаване от интравенозно към перорално приложение или обратно не се налага корекция на дневната доза.

Дневната доза флуконазол 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.

Флуконазол 50/150 mg капсули трябва да се поглъщат цели с чаша вода, като капсулите не бива да се натрошават или сдъвкват.

#### Възрастни:

1. Вагинална кандидоза или кандидозен баланит-150 mg еднократна перорална доза.

2. Кандидоза на лигавиците

Препоръчва се натоварваща доза от два пъти дневната доза (200 mg- 400 mg) през първия ден от терапията за всички мукозни кандидози.

-Орофарингеална кандидоза- обичайната доза е 200 mg през първия ден и по 100 mg веднъж дневно в продължение на 7-14 дни. Лечението обичайно не трябва да надминава 14 дни освен при тежко имунокомпрометирани пациенти: това трябва да се взема предвид при всички индикации (освен дерматомикоза).

- 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.

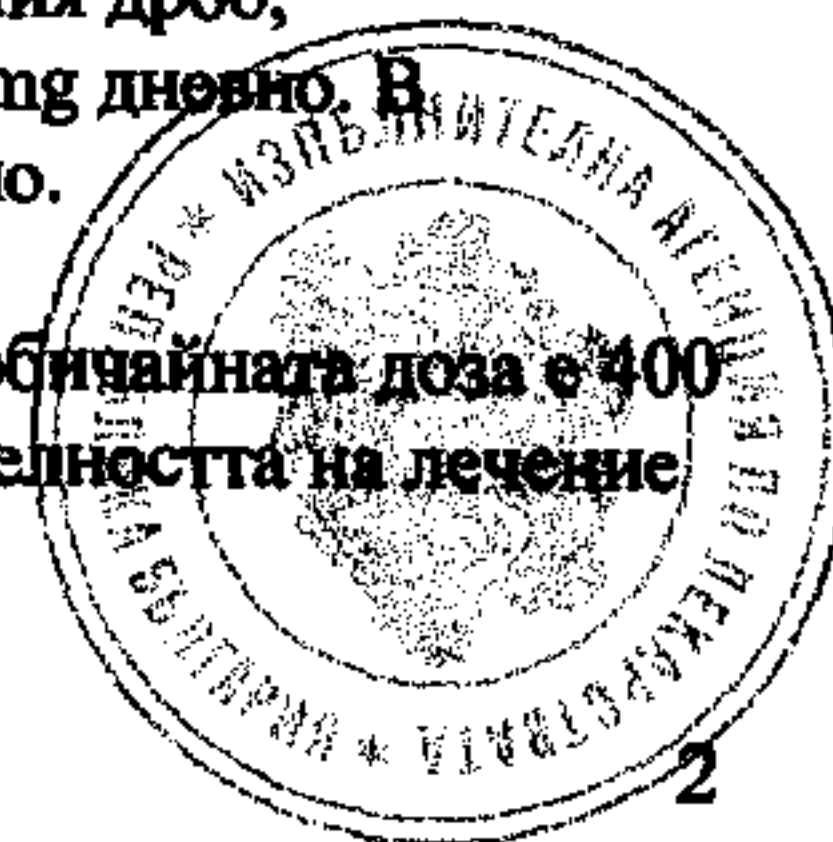
-За други кандидозни инфекции на лигавиците, изключващи гениталната кандидоза (виж по- горе), например езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, мукокутанна кандидоза например, обичайната ефективна доза е 50 mg дневно, давани в рамките на 14- 30 дни.

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, препоръчително е лечението да трае 10- 12 седмици след негативиране на посевките на ликвор.

5б. Превантивно срещу рецидивите на криптококовия менингит при пациенти със СПИН, след като пациентът е преминал пълна първична терапия, *flucopazole* 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 на ден, 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. Флуконазол следва да започне да се прилага няколко дни преди началото на очакваната неутропения и да продължи 7 дни след като нивото на неутрофилиите се покачи над 1000 клетки на кубичен метър.

#### *Деца:*

Както при възрастните, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичния отговор на терапията. Флуконазол се прилага като единична дневна доза всеки ден.

При деца с увредена бъбречна функция, виж информацията в „Пациенти с увредена бъбречна функция“

- *Деца над 4 седмична възраст*

*Забележка: флуконазол 50/150 mg капсули не са подходяща лекарствена форма за прием на флуконазол при по-малки деца, които не могат да гълтат капсулите. Други лекарствени форми на флуконазол като перорална суспензия или интравенозна инфузия са приложими за употреба при деца, ако се налага лечение.*

Препоръчителната дневна доза при кандидоза на лигавиците е 3 mg/ kg. Натовазваща доза от 6- 12 mg/ kg може да приложи през първия ден за по- бързо достигане на стабилни нива.

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 (виж дозиране при възрастни).

При деца не бива да се надвишава максималната дневна доза от 400 mg.

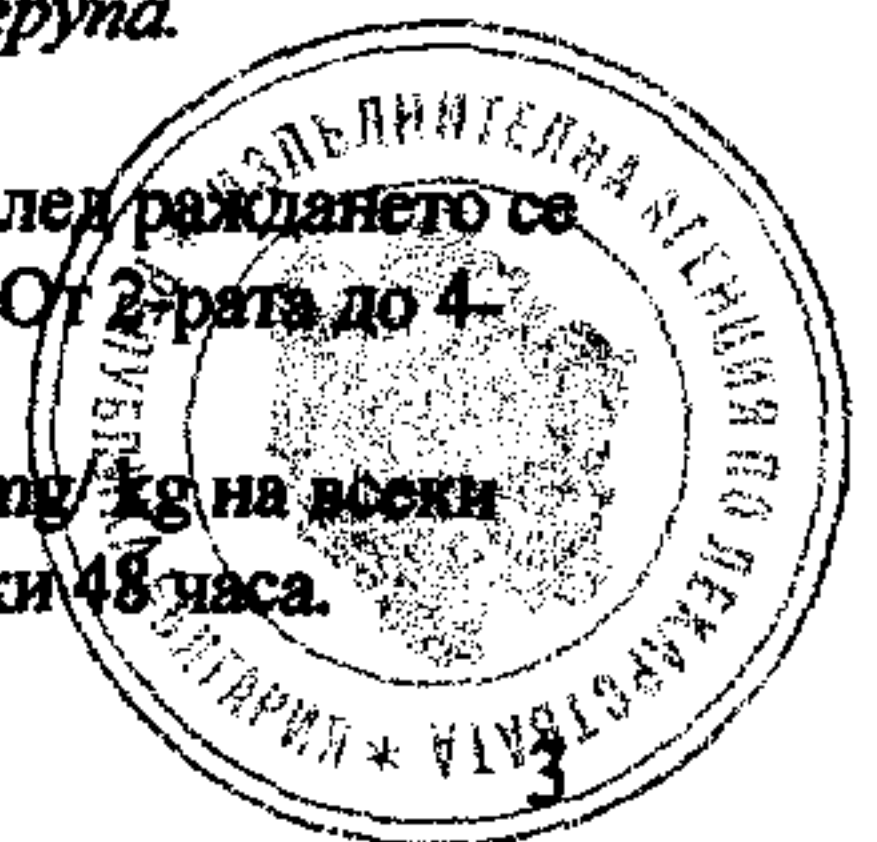
Въпреки обширната информация за употреба на флуконазол при деца, съществуват ограничени данни за приложението на същия при генитална кандидоза у деца под 16 годишна възраст. Понастоящем не се препоръчва употребата му, освен ако не е абсолютно наложително и не съществуват други подходящи алтернативи.

- *Деца под 4 седмична възраст и по-малки*

*Забележка: Следните препоръки за дозиране при деца под 4 седмична възраст са само за информация. Флуконазол 50/150 mg капсули не са подходящи за прием на дозата от флуконазол за тази възрастова група. Други дозови форми на флуконазол като перорална суспензия или интравенозна инфузия са подходящи за употреба при деца в тази възрастова група.*

При новородени екскрецията на флуконазол е бавна. През първите две седмици след раждането се прилага доза, както при новородените над 4 месечна възраст, но на всеки 72 часа. От 2-рата до 4-тата седмица след раждането същата доза се прилага на всеки 48 часа.

При новородени на възраст до две седмици не бива да се надвишава дозата от 12 mg/ kg на всеки 72 часа, а при нодородените между 2 и 4 седмична възраст същата доза, но на всеки 48 часа.



#### *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:*

Флуконазол 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 флуконазол, 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

Флуконазол 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 терфенадин или цизаприд е противопоказано при пациенти, получаващи флуконазол. (виж също 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения

#### Влияние върху лабораторните тестове

При някои пациенти, особено онези с тежко съпътстващо заболяване като СПИН и карцином, по време на лечение с флуконазол са били наблюдавани отклонения в хематологичните, чернодробните, бъбречните и други биохимични функционални изследвания, но клиничното значение и връзката с терапията са несигурни.

#### Чернодробно увреждане

Много рядко при пациенти, починали с тежко съпътстващо заболяване, получавали многократни дози флуконазол 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 флуконазол, продължителност на терапията, пол или възраст на пациента; отклоненията обичайно са били обратими след прекратяване на лечението с флуконазол.

Тъй като причинната връзка с флуконазол не може да се изключи, пациенти, при които има отклонения от нормалните резултати при изследване на чернодробната функция по време на терапия с флуконазол, следва да се мониторират, за да се избегне по-сериозно чернодробно увреждане. Флуконазол трябва да се прекрати, ако по време на лечение с него се появят клинични признаци и симптоми на развиващо се чернодробно заболяване.

#### Дерматологични реакции

По време на лечение с флуконазол 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 флуконазол за повърхностна микоза, се получи обрив, свързан с приема на



флуконазол, лечението следва да се прекрати. При пациенти с инвазивна/ системна микотична инфекция, лекувани с флуконазол, след появата на обриви лечението продължава, като се проследяват внимателно и лечението се спира, ако се развият булозни лезии или еритема мултиформе.

#### Анафилаксия

В редки случаи, както при другите азоли, е била докладвана анафилаксия.

#### Удължаване на QT интервала

При пациенти, приемащи флуконазол са докладвани редки случаи на удължаване на QT интервала и torsades de pointes. Въпреки, че връзката между удължаването на QT интервала и приема на флуконазол не е установена, лекарственият продукт трябва да се приема с внимание от пациенти:

- С придобито по рождение или в последствие удължаването на QT интервала;
- С кардиомиопатия;
- Със синусна брадикардия;
- Със съществуваща асимптоматична аритмия;
- На едновременно лечение, което не се метаболизира от CYP3A4, но се знае че удължава QT интервала;
- С електролитни нарушения като хипокалемия, хипомагnezемия и хипокалемия.

#### Лактозна непоносимост

Флуконазол 50/150 mg капсули съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не бива да приемат това лекарство.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### Рифампицин

Едновременното приложение на флуконазол и рифампицин води до 25 % намаляване на площта под кривата "концентрация- време" и 20 % скъсяване на полуживота на флуконазол. В такъв случай да се обсъди увеличаване на дозата на флуконазол.

#### Хидрохлортиазид

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

#### Варфарин

В проучване на лекарствени взаимодействия, флуконазол е увеличил протромбиновото време (12 %) след приложение на варфарин при здрави индивиди. Пост- маркетинговият опит показва, че както и при другите азолови антимиотици са били докладвани случаи на кървене (суфузии, епистаксис, гастроинтестинално кървене хематурия и мелена), асоциирани с повишеното протромбинова време при пациенти, получаващи флуконазол, съвместно с warfarin. Протромбиновото време при пациенти, получаващи кумаринов тип антикоагуланти следва да се проследява внимателно.

#### Бензодиазетини (краткосрочно действащи)

След перорално приложение на мидазолам, флуконазол води до съществено увеличаване на концентрацията на мидазолам и психомоторните ефекти. Този ефект върху мидазолам е по-изявен след перорално приложение на флуконазол, отколкото ако последния се прилага интравенозно. Ако при пациенти, лекувани с флуконазол, се наложи приложение на



бензодиазепини, следва да се объсди намаляване на дозата на бензодиазепина, както и мониториране на пациента.

#### *Сулфониурейни лекарства*

Флуконазол е показал способността да удължава плазмения полуживот на едновременно приложените перорални сулфониурейни (хлорпропамид, глибенкламид, глепизид и толбутамид) у здрави доброволци. Флуконазол и перорални сулфониурейни лекарства могат да се прилагат едновременно при пациенти с диабет, но следва да се има предвид възможността за възникване на хипогликемия.

#### *Фенитоин*

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

#### *Перорални контрацептиви*

Проведени са две кинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви, като са ползвани многократни дози флуконазол. 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 флуконазол в такива дози не се очаква да повлияе ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

#### *Ендогенни стероиди*

Флуконазол 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 флуконазол 200 mg дневно бавно повишава концентрацията на циклоспорин. Обаче в друго проучване с многократни дози от 100 mg дневно, флуконазол не е повлиял циклоспориновите нива при пациенти с костномозъчна трансплантация. Препоръчва се да се проследяват плазмените концентрации на циклоспорин при пациенти, получаващи флуконазол.

#### *Теофилин*

В плацебо контролирано проучване на лекарствени взаимодействия, приложението на 200 mg флуконазол дневно за 14 дни е довело до 18 % понижаване на средния плазмен клирънс на теофилин. Пациенти, получаващи високи дози теофилин или които по друга причина са с повишен риск от теофилинова токсичност, следва да се наблюдават за признаци на теофилинова токсичност, докато приемат флуконазол, като при поява на такава, дозата трябва да се коригира съответно.

#### *Терфенадин*

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



### *Цизаприд*

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

### *Зидовудин*

Две кинетични проучвания са показали повишени нива на зидовудин най-вероятно предизвикани от намалената конверсия на зидовудин до неговия основен метаболит. В едно проучване са определяни нивата на зидовудин при пациенти със СПИН или СПИН - свързан комплекс, преди и след 200 mg флуконазол дневна доза в продължение на 15 дни. Установено е значително увеличаване на площта под кривата "концентрация- време" на зидовудин (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 зидовудин на всеки осем часа с или без флуконазол 400 mg дневно за 7 дни. Площта под кривата "концентрация- време" на зидовудин значително се е увеличила (74 %) по време на едновременната 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 зидовудин.

### *Рифабутин*

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

### *Такролимус*

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

Приложението на флуконазол при пациенти, приемащи астемизол или други лекарства, метаболизиращи 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 едновременното приложение с флуконазол. Пациентите да се подложат на внимателно наблюдение.

Проучвания на лекарствени взаимодействия са показали, че когато флуконазол перорално се прилага с храна, циметидин, антиациди или последващо след общо облъчване при трансплантация на костен мозък, не възниква клинично значимо повлияване на абсорбцията на флуконазол.

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**

### Бременност категория С

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 флуконазол (400 - 800 mg дневно). Връзката между флуконазол и тези случаи не е ясна.



Приложението на флуконазол по време на бременност трябва да се избягва, а при жени в детородна възраст приложението му следва да се комбинира с адекватна контрацепция. Поради това, че флуконазол 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 флуконазол показва, че лечението с него не оказва никакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Флуконазол като цяло се понася добре. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и асоциирани с флуконазол са представени по-долу:

Честота	Класификация по системи	MedDRA термини
<b>Възрастни пациенти</b>		
<b>Пациенти, приемащи единична доза за вагинална кандидоза:</b>		
Много обичайни ( $\geq 1/10$ )	Нарушения на Нервната система	Главоболие
Обичайни ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Гастроинтестинални нарушения	Гадене, коремна болка, диария, диспепсия
	Нарушения на Нервната система	Замаяност
	Общи нарушения и състояния при мястото на прием	Вкусови нарушения
Редки ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ )	Нарушения на Имунната система	Ангиедем, Анафилаксия
<b>Пациенти, приемащи многократни дози за други инфекции:</b>		
Обичайни ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Гастроинтестинални нарушения	Гадене, повръщане, коремна болка, диария
	Нарушения на Имунната система	Главоболие
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни обриви
Редки ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ )	Проучвания	Леко преходно покачване на нивата на трансаминазите
	Нарушения на черния дроб и жлъчката	Хепатит, холестаза, остро чернодробно нарушение, включващо фатален изход
<b>Деца</b>		
Обичайни ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Проучвания	Увеличаване на трансаминазите или алкалната фосфатаза
	Гастроинтестинални нарушения	Гадене, повръщане, коремна болка, диария

#### Данни от постмаркетинговия период

В допълнение, следните нежелани реакции са докладвани по време на постмаркетингово проучване на флуконазол.

-Сърдечни нарушения: Удължаване на QT интервала, torsade de pointes.





-*Нарушения на кръвоносната и лимфната система:* Левкопения, включваща неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения.

-*Нарушения на нервната система:* Припадъци, замаяност.

-*Гастроинтестинални нарушения:* Диспепсия, повръщане.

-*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* Ексфолиативни кожни нарушения, включващи синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, алопеция.

-*Метаболитни и хранителни нарушения:* Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалемия.

- *Общи нарушения и състояния при мястото на прием:* Вкусови нарушения.

-*Нарушения на имунната система:* В редки случаи е докладвана анафилаксия (включваща ангиоедем, лицев едем и сърбеж).

#### 4.9. Предозиране

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

Фармакотерапевтична класификация (група + АТС код): антимикотик, J02A C01

флуконазол 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 повишена сърдечна честота при анестезирани котки (i.v.). При високи концентрации при плъхове е наблюдавана инхибиция на овариалната продукция. флуконазол 50 mg дневно, давани до 28 дни не са повлияли плазмените концентрации на тестостерона при мъже или концентрацията на стероиди при жени в детородна възраст.

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

#### Механизъм на действие

Флуконазол, принадлежащ към триазоловия клас антимикотици е мощен и селективен инхибитор на ензимите на гъбичната клетка, необходими за синтеза на ергостерол. флуконазол е високо специфичен за цитохром Р- 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)  $\leq 8$  mg/ L

С междинна чувствителност (I) 16- 32

Резистентни (R)  $\geq 64$  mg/ L

## Антимикробен спектър

Както перорално, така и венозно приложеният флуконазол 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. флуконазол също така е показал активност в животински модели на ендемични микози, включително инфекции с *Blastomyces dermatitides*; 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 (например *Candida krusei*). Подобни случаи могат да наложат алтернативна антимикотична терапия.

## 5.2. Фармакокинетични данни

Фармакокинетичните качества на флуконазол след перорално или интравенозно приложение са сходни. След перорално приложение флуконазол 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 елиминационен полуживот 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%).

Флуконазол добре прониква във всички телесни течности, които са проучени. Нивата на флуконазол в слюнката и храчките са подобни на плазмените нива. При пациенти с микотичен менингит, нивата на флуконазол в ЦНС са приблизително 80 % от съответните плазмени нива. Високи концентрации на флуконазол в кожата надвишаващи плазмените концентрации се достигат в stratum corneum, епидермис- дерма и потта. флуконазол се натрупва в stratum corneum. При доза от 50 mg веднъж дневно, концентрацията на fluconazole след 12 дни е 73 microgram / g, а 7 дни след прекратяване на терапията концентрацията все още е 5.8 microgram / g.

Основният път за екскреция е през бъбреците, като приблизително 80 % от приложената доза се открива в урината като непроменен лекарствен продукт. Клирънсът на флуконазол 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.

## Фармакокинетика при деца

При деца са били докладвани следните фармакокинетични данни:



Проучвана възраст	Доза (mg/kg)	Полуживот (часа)	AUC (ug.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 флуконазол, докато недоносените новородени са оставали в отделениято 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.

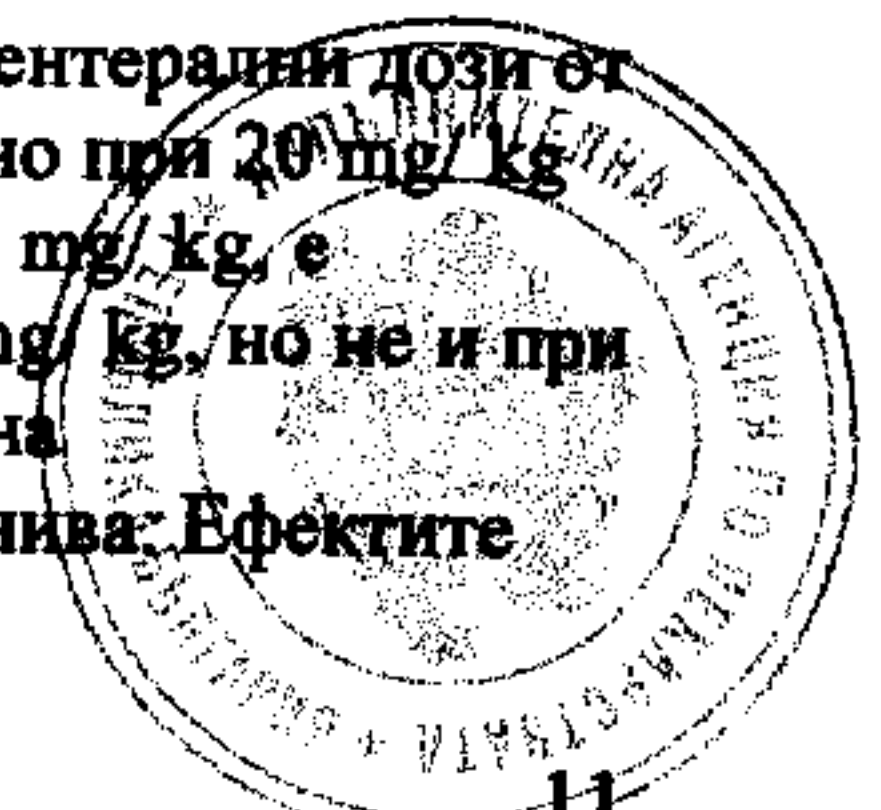
### 5.3. Предклинични данни за безопасност

**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:** флуконазол 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:** флуконазол 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 флуконазол) и in vitro (човешки лимфоцити, подложени на флуконазол 1000 pg/ ml) не са дали хромозомни мутации.

**Увреждане на фертилността:** флуконазол 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 флуконазол. Подобна хормонална промяна при жени, лекувани с флуконазол не е била наблюдавана.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

	50 mg	150 mg
Лактоза монохидрат	38.50	115.50
Царевично нишесте	30.00	90.00
Колоиден безводен силициев диоксид	0.25	0.75
Магнезиев стеарат	1.125	3.375
Натриев лаурел сулфат	0.125	0.375

#### Обвивка на капсулата

Желатин  
Патентно синьо (E133)  
Пречистена вода  
Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

Шеллак  
Пропилен гликол  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **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 ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

RANBAXY UK LIMITED  
20 Balderton Street



London W1K 6TL  
Великобритания

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20030172

20030173

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

9.03.2003 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

14.05.2008 г.

