

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт **МУСОМАХ® 150**

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество:

Mycotax 150: Fluconazole 150 mg в 1 капсула

3. Лекарствена форма

Капсули

Външен вид: твърди непрозрачни желатинови капсули със синьо-зелена горна част и бяла долна част с черен надпис "МУСО 150", съдържащи почти бял до жълтеникав прах

4. Клинични данни

4.1. Показания

Остри и рекурентни вагинални кандидози, когато системно лечение се смята за подходящо.

Гъбични инфекции на кожата, причинени от *tinea corporis/cruris* или от други дерматофити, идентифицирани чрез директно микроскопско изследване и/или положителна посевка и когато системното лечение се смята за подходящо.

Кандидози на лигавиците. Те могат да засегнат устната кухина и фаринкса (орофарингеални инфекции), хранопровода, лигавиците и кожата, и неинвазивни бронхопулмонарна кандидоза и кандидурия при имунокомпрометирани пациенти.

Fluconazole може да се прилага като поддържаща терапия при пациенти със СПИН за превенция на повторни криптококови инфекции.

Необходимо е да се следва официалното ръководство за одобрена употреба на fluconazole. При деца не може да се прилага при всички индикации – за детайлна информация виж т. 4.2. Дозировка и метод на приложение.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Дневната доза от fluconazole зависи от вида и тежестта на микотичната инфекция. Ако характерът на инфекцията налага повтаряне на дозировката, то лечението трябва да продължи докато клиничните параметри и резултатите от лабораторните изследвания на заболяването покажат отсъствие на инфекция. Превременното прекратяване на лечението може да доведе до повтаряне на инфекцията.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13905/24.04.06	
801/18.07.06	<i>M. Mil</i>



В зависимост от тежестта на заболяването и клиничното състояние на пациента, може да е необходимо интравенозно приложение. При преминаването от интравенозно към перорално приложение дневната доза не трябва да се променя.

Възрастни

- Вагинална кандидоза: 150 mg единична доза.
- Tinea corporis-cruris: 50 mg веднъж дневно или 150 mg веднъж седмично за период от 2-4 седмици.

Ефикасността на тази доза не е установена при деца.

- Кандидоза на лигавиците:

Орофарингеална кандидоза: обичайната дневна доза е 50 mg за период от 7 – 14 дни. Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор.

Езофагеална, кожно-лигавична, неинвазивна бронхопулмонарна кандидоза и кандидурия: Обичайната доза е 50 mg дневно в продължение на 14 – 30 дни.

При тежки случаи и особено при повторна инфекция дозата може да се повиши до 100 mg.

За профилактика на повторно развитие на криптококов менингит при пациенти със СПИН, fluconazole може да се прилага в дневна доза 100-200 mg. Продължителността на поддържащата терапия при пациенти със СПИН трябва внимателно да се прецени и да бъде оправдана, поради повишения риск от развитие на резистентност към fluconazole.

Приложение в детска възраст

Употребата на капсули при деца по-малки от 5-6 години, които не могат да приемат лекарствени продукти перорално, е напълно неподходяща. Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението зависи от клиничния и лабораторен отговор. При деца максималната дневна доза от 400 mg не трябва да бъде превишавана. Fluconazole трябва да се прилага като единична доза ежедневно.

Fluconazole не е предназначен за приложение при деца и юноши до 16 години, с изключение на случаите, когато няма друга алтернатива, като ефикасността и безопасността при тази възрастова група не са задоволително доказани.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

При пациенти, при които бъбречната функция не е увредена, се използва обичайната дозировка. Дозировката при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) е посочена по-надолу.

Пациенти (възрастни и деца) с увредена бъбречна функция

Fluconazole се излъчва главно с урината в непроменен вид. При еднократен прием не е необходимо да се приспособява дозата. Пациенти с увредена бъбречна функция получават първоначално насищаща доза от 50-400 mg; след това трябва да се продължи с дневна доза (в зависимост от индивидуалните терапевтични показатели) съгласно дадената таблица:



Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчаната доза
> 50	100 %
11 – 50 (без диализа)	50 %
Редовна диализа	100% след всяка диализа

Начин на приложение

Капсулите са предназначени за перорално приложение. Трябва да се поглъщат цели, незасисимо от приема на храна.

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към fluconazole, други азолови производни или към някое от помощните вещества.

Fluconazole не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че едновременно удължават QT-интервала и се метаболизират чрез CYP3A4 като цисаприд, астемизол, терфенадин, пимозид и хинидин (виж също т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Тежка чернодробна токсичност, включително смърт, са наблюдавани в редки случаи, главно при пациенти с тежко основно заболяване. Не е наблюдавана очевидна връзка между хепатотоксичността и общата дневна доза на fluconazole, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Пациенти, които развиват абнормални стойности на чернодробните тестове или значително повишаване на изходните абнормални стойности по време на лечението трябва да се наблюдават внимателно. Трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и риска от развитието на сериозни увреждания на черния дроб, ако лечението ще продължи при пациенти, чиито стойности на чернодробните ензими се увеличават по време на терапията с fluconazole. При мнозинството от случаите чернодробната токсичност е обратима при прекратяване на лечението.

Употребата на някои азоли е свързана с удължаване на QT-интервала. В редки случаи е наблюдавано torsades de pointes/предсърдно мъждене по време на лечението с fluconazole. Въпреки, че връзката между fluconazole и удължаването на QT-интервала не е формално доказана, fluconazole трябва да се прилага внимателно при пациенти с потенциални про-аритмични състояния като:

- Вродено или доказано придобито QT удължение
- Кардиомиопатия, особено когато е налице сърдечна недостатъчност



- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които не се метаболизират чрез CYP3A4, но е известно, че удължават QT интервала (виж също т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалцемя трябва да бъдат овладяни преди началото на лечението с fluconazole.

Установено е, че халофантрин удължава QTc в препоръчаната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. Едновременното приложение на fluconazole и халофантрин не се препоръчва.

Пациентите рядко развиват ексфолиативни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, по време на лечението с fluconazole. Пациентите със СПИН са предразположени в по-голяма степен към развитието на тежки кожни реакции спрямо много лекарствени продукти. Ако при пациенти, лекувани от повърхностни гъбични инфекции, се появи обрив, който може да се счита за свързан с приема на fluconazole, по-нататъшната терапия с този лекарствен продукт трябва да бъде прекратена. Ако при пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция се появят обриви, те трябва да се наблюдават внимателно и приема на fluconazole да се прекъсне, ако се развият булозни лезии или erythema multiforme.

Анафилактични реакции са наблюдавани в редки случаи (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лапландска лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

Дозата на fluconazole трябва да бъде намалена когато креатининовия клирънс е под 50 ml/min (виж т.4.2. Дозировка и метод за приложение).

В случай, че е показано продължително лечение при жени в репродуктивна възраст, трябва да се обсъдят подходящи методи за контрацепция (виж т. 4.6 Бременност и кърмене).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Влияние на fluconazole върху метаболизма на други лекарствени продукти

Fluconazole е силен инхибитор на 2C9 изоензима на цитохром P450 (CYP) и слаб инхибитор на CYP3A4. Освен представените по-долу, установени и доказани взаимодействия при едновременна употреба, fluconazole е отговорен за риска от повишени плазмени концентрации на други лекарствени продукти метаболизирани чрез CYP2C9 или CYP3A4 (напр. ергоалкалоиди, хинидин). Ето защо тези комбинации трябва винаги да се прилагат внимателно и пациентите да бъдат наблюдавани



внимателно. Инхибиращото действие на fluconazole върху ензимите може да продължи 4-5 дни след прекратяване на неговия прием поради дългия му елиминационен полуживот.

Следните комбинации са противопоказани:

Цисаприд (CYP3A4 субстрат): докладвани са кардиологични случаи, включително torsades de pointes при пациенти приемащи fluconazole едновременно с цисаприд. Едновременното лечение с fluconazole и цисаприд е противопоказано.

Терфенадин (с дози от 400 mg fluconazole или по-високи, CYP3A4 субстрат): Поради появата на тежки сърдечни дисритмии, вследствие удължаването на QTc интервала при пациенти на лечение едновременно с азолови продукти и терфенадин, са проведени изследвания на взаимодействието. Едно проучване с 200 mg fluconazole дневно не е показало удължаване на QTc интервала. Друго проучване с 400 mg и 800 mg fluconazole дневно е показало, че 400 mg или повече fluconazole дневно значително повишава плазменото ниво на терфенадин, ако двата лекарствени продукта се приемат едновременно. Едновременното лечение с терфенадин и fluconazole в дози от 400 mg и повече е противопоказано. Ако дозата на fluconazole е по-ниска от 400 mg, пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Астемизол (CYP3A4 субстрат): Предозирането на астемизол води до удължаване на QT интервала и тежка вентрикуларна аритмия, предсърдно мъждене и сърдечен арест. Едновременното лечение с fluconazole и астемизол е противопоказано поради възможността за тежки, дори фатални ефекти върху сърцето.

Лекарствени продукти, повлияващи метаболизма на fluconazole:

Хидрохлортиазид: При фармакокинетично изследване на взаимодействието при здрави доброволци, които са получавали едновременно fluconazole и многократни дози хидрохлортиазид, плазмените концентрации на fluconazole са се повишили с 40%. Това влияние не трябва да е причина за промяна на дозировката на fluconazole при пациенти, които едновременно приемат и диуретици, въпреки това лекарят трябва да бъде бдителен.

Рифампицин (CYP450 индуктор): Едновременният прием на fluconazole и рифампицин води до 25%-но намаление на AUC и 20% по-кратък полуживот на fluconazole. Трябва да се обсъди повишаване на дозата при пациенти приемащи едновременно рифампицин.

Алфентанил (CYP3A4 субстрат): Едновременното прилагане на fluconazole 400 mg и алфентанил 20 µg/kg интравенозно на здрави доброволци повишава AUC₁₀ на алфентанил приблизително 2 пъти и намалява клирънса до 55%, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Когато се прилага тази комбинация, може да е необходимо адаптиране на дозата.



Амитриптилин: Няколко съобщения за нежелани лекарствени реакции описват случаи на повишени концентрации на амитриптилин и признаци на трициклична токсичност когато амитриптилин е прилаган в комбинация с fluconazole. Едновременното приложение на fluconazole и нортриптилин, активният метаболит на амитриптилин, води до повишени нива на нортриптилин. Поради риска от токсичност на амитриптилин, трябва да се обсъди мониториране на нивата на амитриптилин и адаптиране на дозировката, ако това е необходимо.

Антикоагуланти (CYP2C9 субстрати): При съпътстващ прием на fluconazole по време на лечението с варфарин е наблюдавано удължаване на протромбиновото време приблизително двукратно. Това вероятно се дължи на инхибиране на метаболизма на варфарин чрез CYP2C9. Протромбиновото време трябва внимателно да бъде следено при пациенти, лекуващи се с кумаринови производни.

Бензодиазепини (CYP3A4 субстрат): Едновременното приложение на доза от 400 mg fluconazole и мидазолам 7,5 mg, перорално, повишава AUC и времето на полуживот на мидазолам съответно 3,7 и 2,2 пъти. 100 mg fluconazole дневно прилаган перорално едновременно с 0,25 mg тиазолам повишава AUC и времето на полуживот на тиазолам, съответно 2,5 и 1,8 пъти. Потенциращи и удължаващи ефекти на тиазолам са наблюдавани при едновременно приложение с fluconazole. Ако е необходимо пациента да се лекува едновременно с бензодиазепин и fluconazole, трябва да се обсъди намаляване на дозата на бензодиазепин и пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно.

Калциеви антагонисти (CYP3A4 субстрати): Някои дихидропиридинови калциеви антагонисти, включително нифедипин, израдипин, никардипин, амлодипин и фелодипин се метаболизират чрез CYP3A4. Литературни данни показват значителен периферен оток и/или повишени серумни концентрации на калциевия антагонист при едновременна употреба на итраконазол и фелодипин, израдипин или нифедипин. Взаимодействия могат да възникнат също с fluconazole.

Целекоксиб (CYP2C9 субстрат): При клинично проучване едновременното лечение с fluconazole 200 mg дневно и целекоксиб 200 mg води до увеличаване до 68% и 134%, съответно, на C_{max} и AUC на целекоксиб. Смята се, че взаимодействието се дължи на инхибирането от цитохром P450 2C9 на метаболизма на целекоксиб. Препоръчва се намаляване на половина на дозата на целекоксиб при пациенти, лекувани едновременно с fluconazole.

Циклоспорин (CYP3A4 субстрат): Клинично значими взаимодействия с циклоспорин са наблюдавани при дози на fluconazole 200 mg и повече. При фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи 200 mg fluconazole дневно и циклоспорин 2,7 mg/kg дневно е наблюдавано повишаване на AUC на циклоспорин 1,8 пъти и 55% понижаване на клиръса. Препоръчва се да се



проследяват плазмените концентрации на циклоспорин при пациенти на лечение с fluconazole.

Диданозин: Едновременното приложение на диданозин и fluconazole изглежда, че е безопасно и има слаб ефект върху фармакокинетиката и ефикасността на диданозин. Независимо от това, необходимо е да се наблюдава отговора на fluconazole. Може да е благоприятно да се разпредели във времето приема на fluconazole преди приема на диданозин.

Халофантрин (CYP3A4 субстрат): Лекарствените продукти, които инхибират CYP3A4 водят до инхибиране на метаболизма на халофантрин.

НМG-CoA редуктазни инхибитори (CYP2C9 или CYP3A4 субстрати): Рискът от миопатия нараства когато fluconazole се прилага едновременно с НМG-CoA редуктазни инхибитори, които се метаболизират от CYP3A4 като аторвастатин и симвастатин, или чрез CYP2C9 като флувастатин. До 200% нарастване на площта под кривата (AUC) на флувастатин може да се появи, като резултат от взаимодействието между fluconazole и флувастатин. Необходимо е внимание, ако се счита, че трябва да се приложат едновременно fluconazole и НМG-CoA редуктазни инхибитори. Комбинацията може да изисква намаляване на дозата на НМG-CoA редуктазните инхибитори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия или рабдомиолиза и нивата на креатинин киназата (СК) да се следят. НМG-CoA терапията трябва да бъде прекратена, ако нивата на СК показват значително повишаване или миопатия или рабдомиолиза се диагностицира или подозира.

Лосартан (CYP2C9 субстрат): Fluconazole инхибира превръщането на лосартан в неговия активен метаболит (Е-3174), който е отговорен за голяма част от ангиотензин II рецепторния антагонизъм, който се наблюдава при лечение с лосартан. Едновременното лечение с fluconazole може да доведе до повишени концентрации на лосартан и понижени концентрации на активния метаболит. Препоръчва се пациентите приемащи тази комбинация да се наблюдават за постоянен контрол на хипертонията им.

Перорални контрацептиви: Две фармакокинетични проучвания са проведени с комбинирани перорални контрацептиви и многократни дози fluconazole. 50 mg fluconazole не влияят на хормоналните контрацептиви, но 200 mg дневно повишават AUC на етинилестрадиол и левоноргестрел до 40% и 24%, респективно. Ето защо е малко вероятно, че многократно прилагане на fluconazole в тези дози има влияние върху действието на комбинираните перорални контрацептиви.

Фенитоин (CYP2C9 субстрат): Прилагането на 200 mg fluconazole едновременно с 250 mg фенитоин интравенозно повишава AUC на фенитоин до 75% и C_{max} of 128%. Ако е необходимо да се прилагат двата лекарствени продукта едновременно, концентрацията на фенитоин трябва да бъде контролирана и дозирането да се коригира, за да се избегнат тоскични концентрации.



Преднизон (CYP3A4 субстрат): Когато се прекъсне тримесечен курс на лечение с fluconazole, пациентите след ченодробна трансплантация преживяват адренална криза (болест на Адисон). Прекъсването на приема на fluconazole вероятно предизвиква повишаване на активността на CYP3A4, водещо до ускоряване на разграждането на преднизон. Пациентите, приемащи продължително време fluconazole и преднизон трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на адренална недостатъчност след прекаване на лечението с fluconazole.

Рифабутин (CYP3A4 субстрат): Има съобщения за взаимодействие при едновременно приложение на fluconazole и рифабутин, водещо до повишени серумни нива на рифабутин. Наблюдаван е увеит при пациенти, лекувани едновременно с fluconazole и рифабутин. Пациенти, които приемат едновременно рифабутин и fluconazole трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Сулфонилурея (CYP2C9 субстрат): Доказано е, че fluconazole удължава плазмения полуживот на едновременно прилаганата сулфонилурея (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) при здрави доброволци. Fluconazole и перорални деривати на сулфонилурея могат да се прилагат едновременно при диабетици, но трябва да се има предвид възможността от развитие на хипогликемия и кръвните нива на глюкозата да се следят внимателно.

Такролим и сиролимус (CYP3A4): Едновременното приложение на fluconazole и такролим 0,15 mg/kg b.i.d. повишава C_{max} 1,4 пъти и 3,1 пъти при дози на fluconazole съответно 100 mg и 200 mg. Бъбречна токсичност е наблюдавана при пациенти, получавали едновременно такролим и fluconazole. Въпреки, че не са провеждани проучвания на взаимодействието на fluconazole и сиролимус, може да се очаква подобно взаимно влияние както при такролим. При пациенти, които приемат едновременно такролим или сиролимус и fluconazole трябва внимателно да се мониторира плазмените нива и токсичността на такролим/сиролимус.

Теофилин: Приема на 200 mg fluconazole в продължение на 14 дни води до 18% понижаване на средния плазмен клирънс на теофилин. Пациентите, лекувани с високи дози теофилин и тези, с повишен риск за теофилинова токсичност трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението с fluconazole и съответно дозировката на теофилин трябва да бъде адаптирана.

Триметрексат: Fluconazole може да инхибира метаболизма на триметрексат, което да доведе до повишаване на плазмените концентрации на триметрексат. Ако тази комбинация не може да се избегне, серумните нива и токсичността на триметрексат трябва да бъдат следени внимателно.

Зидовудин: Изследване на взаимодействието посочва повишаване на AUC на зидовудин приблизително 20% и 70% когато едновременно е прилаган fluconazole, съответно 200 mg и 400 mg дневно, вероятно поради инхибиране на метаболитната



Пациентите, получаващи тази комбинация трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, дължащи се на зиновудин.

Фармакодинамични взаимодействия

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала: Съобщения за нежелани лекарствени реакции показват, че fluconazole вероятно може да предизвика удължаване на QT, водещо до тежка сърдечна аритмия. Пациентите, лекувани едновременно с fluconazole и други лекарствени продукти, които удължават QT интервала, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, защото не може да се изключи наслагване на ефекта.

Амфотерицин: *In vitro* и *in vivo* изследвания са показали антагонизъм между амфотерицин В и азолови производни. Имидазолите инхибират синтеза на ергостерол в клетъчните мембрани на гъбичките. Амфотерицин В действа като се свързва със стеролите в клетъчните мембрани и променя пропускливостта на мембраната. Клиничният ефект на този антагонизъм е неизвестен и подобен ефект може да се появи при амфотерицин В холестерил сулфат комплекс.

Изследвания на взаимодействията са показали, че няма клинично значими промени в абсорбцията на fluconazole, когато се прилага перорално заедно с храна, циметидин, антиациди или лъчетерапия на цялото тяло, във връзка с трансплантация на костен мозък.

4.6. Бременност и кърмене

Данните от няколко стотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (под 200 mg дневно) fluconazole, прилаган като единична доза или многократно, по време на първия триместър, не са показали нежелани ефекти върху зародиша.

Има съобщения за разнообразни вродени аномалии (вкл. брахицефалия, ушна дисплазия, огромна предна фонтанела, дъговидни бедра и радиохумерална синустоза) при деца, чиито майки са лекувани 3 месеца или по-дълго с високи дози (400 – 800 mg дневно) fluconazole за кокцидиодална микоза. Връзката между тези ефекти и fluconazole не е изяснена.

Изследванията при животни са показали тератогенно действие (виж т. 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Краткотрайно лечение с fluconazole в стандартни дози може да се прилага по време на бременност само, ако това е абсолютно необходимо. Продължително лечение и/или високи дози fluconazole не трябва да се прилагат по време на бременност, с изключение на случаите на животозастрашаващи инфекции.

Fluconazole преминава в млякото на кърмещите майки и достига концентрации по-ниски от плазмените. Кърменето вероятно може да продължи след еднократно приложение на стандартна доза 200 mg fluconazole или по-малко. Не се препоръчва кърмене след многократно приложение или след висока доза fluconazole.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fluconazole няма или влиянието върху способността за шофиране и работа с машини е незначително. Но при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид възможността от замайване или припадък.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При клинични изследвания на 4048 пациенти, лекувани с fluconazole в продължение на 7 или повече дни, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

<i>Система</i>	<i>Много чести > 1/10</i>	<i>Чести > 1/100, < 1/10</i>	<i>Нечести > 1/1000, < 1/100</i>	<i>Редки > 1/10000, < 1/1000</i>	<i>Много редки < 1/10000</i>
<i>Общи</i>			Отпадналост, безпокойство, мускулна слабост, температура		
<i>Централна и периферна нервна система</i>		Главоболие	Конвулсии, световъртеж, парестезия, тремор, вертиго		
<i>Кожа и кожни придатъци</i>		Кожен обрив	Сърбеж	Ексфолиа тивни кожни реакции (синдром на Stevens- Johnson)	
<i>Храносмилателна система</i>		Гадене и повръщане, абдоминална болка, диария	Анорексия, констипация, диспепсия, метеоризъм		
<i>Мускулно- скелетна система</i>			Миалгия		
<i>Автономна нервна система</i>			Сухота в устата, засилено потене		
<i>Психични разстройства</i>			Инсомния, сомноленция		
<i>Черен дроб и жлъчка</i>		Клинично значимо повишаване на	Холестаза, увреждане на чернодробната тъкан,	Некроза на черен дроб	



		стойностите на AST, ALT и алкална фосфатаза	жълтеница, клинично значимо повишаване на общия билирубин		
Сензорни органи			Променен вкус		
Кръвообразуване и лимфна система			Анемия		
Имунна система				Анафилаксия	

Честотата на нежеланите клинични ефекти е много по-висока при HIV позитивните индивиди (21%) отколкото при HIV отрицателните (13%). Въпреки това, типа на нежеланите реакции при HIV позитивните и при HIV негативните пациенти е подобен.

Освен това, следните нежелани реакции се появяват при условия, когато причинно-следствената връзка е твърде неясна (напр. при отворени изследвания, при пост-маркетингови наблюдения):

Система	Много чести > 1/10	Чести > 1/100, < 1/10	Нечести > 1/1000, < 1/100	Редки > 1/10000, < 1/1000	Много редки < 1/10000
Централна и периферна нервна система				Прилошаване/припадъци	
Кожа и кожни придатъци				Алопекция	Ексфолиативни кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), ескудативна erythema multiforme
Черен дроб и жлъчка				Чернодробна недостатъчност, хепатит, некроза на черния дроб	
Имунна система					Анафилаксия, ангиоедема, оток на лицето и сърбеж
Кръвообразуване и лимфна система				Левкопения, вкл. неутропения	



				и агранулоцитоза тромбоцитопения	
Метаболизъм				Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия	

4.9. Предозиране

В случай на предозиране лечението е симптоматично с поддържащи мерки и стомашна промивка, ако е необходимо. Fluconazole се екскретира главно с урината. Форсирана диуреза вероятно ще повиши скоростта на елиминиране. 3-часова хемодиализа понижава плазмените нива приблизително с 50%.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антимикотично средство за системно приложение, триазолово производно

АТС код:

J02AC01

Fluconazole е триазолово производно с фунгистатично действие, което специфично инхибира синтеза на ергостерол, с което предизвиква увреждане на клетъчните мембрани. Fluconazole е силно специфичен за ензима цитохром Р-450 в гъбичките. Дози от 50 mg дневно fluconazole в продължение на 28 дни не са оказали влияние на серумните нива на тестостерон при мъже или на концентрацията на стероид при фертилни жени.

Fluconazole е ефективен спрямо някои патогени, включително *Candida albicans*, но също и не-*Candida* видове, *Cryptococcus* spp. и дерматофити. *Candida krusei* е резистентна спрямо fluconazole. 40% от *Candida glabrata* са преди всичко резистентни към fluconazole. Инфекции, предизвикани от видове *Aspergillus* не трябва да се лекуват с fluconazole.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След перорално приложение fluconazole се абсорбира добре. Абсолютната бионаличност е около 90%. Пероралната абсорбция не се влияе от едновременното приемане на храна. Максимална плазмена концентрация се достига до 0,5 – 1,5 часа след приема. След дозиране един път дневно 90% от равновесното ниво се достига за около 4-5 дни.



Плазмената концентрация е пропорционална на дозата. След прилагане на 200 mg fluconazole C_{max} е около 4,6 mg/l и плазмената концентрация при равновесно състояние след 15 дни е около 10 mg/l. След прилагане на 400 mg fluconazole C_{max} е около 9 mg/l и плазмената концентрация при равновесно състояние след 15 дни е около 18 mg/l.

Приема на двойна доза през първия ден води до плазмени концентрации приблизително 90% от равновесното състояние през втория ден.

Разпределение: Обемът на разпределение отговаря на общия обем вода в тялото. Свързването с плазмените протеини е ниско (11-12%).

Концентрацията в слюнката отговаря на тази в плазмата. При пациенти с микотичен менингит, концентрацията на fluconazole в гръбначно-мозъчната течност е приблизително 80% от съответната плазмена концентрация.

В роговия слой, епидермиса и дермата, и в отделената пот fluconazole достига по-високи концентрации отколкото тези в серума. Fluconazole се натрупва в роговия слой. При доза 150 mg веднъж седмично, концентрацията на fluconazole в роговия слой след две дози достига 23,4 µg/g; седем дни след втората доза тя е все още 7,1 µg/g.

Елиминиране: Fluconazole се екскретира главно чрез бъбреците. Приблизително 80% от приетата доза се отделя с урината в неметаболизирана форма. Клирънсът на fluconazole е пропорционален на креатининовия клирънс. Не са доказани циркулиращи метаболити. Елиминационният полуживот в плазмата е приблизително 30 часа.

Деца елиминират fluconazole по-бързо от възрастните. Елиминационният полуживот при деца и юноши на възраст 5-15 години е между 15,2 и 17,6 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни от конвенционални проучвания при многократно дозиране/обща токсичност, генотоксичност или канцерогенност не са показали специална опасност за хора, която не е разгледана в другите части на тази КХП.

При изследване на репродуктивна токсичност при плъхове е наблюдавана повишена честота на хидронефроза и екстензия на бъбречното легенче и повишаване на ембрионалната смъртност. Нарастване на анатомичните изменения и забавено образуване на костите са наблюдавани, така както и забавяне на раждането и дистоция. При изследване на репродуктивната токсичност при зайци са наблюдавани преждевременни раждания.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, pregelatinized maize starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, patent blue V, gelatin, black iron



6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

6.5. Данни за опаковката

Блистер PVC или PVC/PE/PVDC фолио/ алуминиево фолио, листовка и картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

1 или 3 капсули

6.6. Препоръки при употреба

За перорално приложение.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Zentiva a.s.

Dolni Mecholupy 130

10237 Prague 10

Czech Republic

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20010433

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

02. 05. 2001

Последната редакция на текста: 060307

