

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MEDOFLUCON / МЕДОФЛУКОН

(Fluconazole)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	11-3768-9, 12.12.08
Одобрено	26 / 11.11.08

1. Име на лекарствения продукт

Medoflucon 50 mg капсули / Медофлукон 50 mg капсули

Medoflucon 150 mg капсули / Медофлукон 150 mg капсули

Medoflucon 200 mg капсули / Медофлукон 200 mg капсули

2. Качествен и количествен състав

Всяка капсула Medoflucon 50 съдържа флуконазол (*fluconazole*) 50 mg

Всяка капсула Medoflucon 150 съдържа флуконазол (*fluconazole*) 150 mg

Всяка капсула Medoflucon 200 съдържа флуконазол (*fluconazole*) 200 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Твърда желатинова капсула за перорално приложение

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Лечение и профилактика на микотични инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни на флуконазол:

- *Криптококова болест*, в това число криптококов менингит и инфекции с различна локализация (напр. белодробна, кожна). Може да се прилага при пациенти с нормална имунна система и при пациенти, заразени с вируса на



СПИН, с органна трансплантация или други причини за имунна супресия. Може да се прилага и като поддържащо лечение за предотвратяване на рецидив при криптококова болест при пациенти със СПИН.

- *Системна кандидоза*, като кандидемия, дисеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандида инфекция: кандидозни перитонити, инфекции на очите, ендокардити, като и белодробни и уроинфекции. Намира приложение за лечение на кандидозни инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, пациенти в интензивните отделения, или такива получавали цитотоксична и имуносупресивна терапия или болни, при които съществуват други предразполагащи фактори за кандидозни инфекции.
- *Кандидоза на лигавиците*, включително орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонална инфекция, кандидурия, кожнолигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (възпалена лигавица на устата от зъбни протези). Могат да се лекуват пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани пациенти. Може да се прилага за предотвратяване на рецидиви от орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.
- *Генитална кандидоза*: Остра и рекурентна вагинална кандидоза, профилактика на рецидивите (три или повече епизода в годината) и кандидозен баланит.
- *Профилактика на микотичните инфекции при пациенти със злокачествени заболявания*, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.
- *Дерматомикози*, в това число tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onychomycosis) и кожна кандидоза.
- *Дълбоки ендемични микози* – при имунокомпетентни пациенти като кокцидиоидомикоза, параккокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

Лечението може да започне дори преди получаване на резултатите от културелното и другите лабораторни изследвания, но след получаването на резултатите лечението с антимикотичните лекарствени продукти трябва да бъде променено съобразно с тях.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Капсулите Medoflucon се прилагат перорално.



Дневната доза флуконазол трябва да се подбере в зависимост от тежестта и естеството на гъбичната инфекция. При инфекциите, за които са необходими многократни дози, лечението трябва да продължи, докато клиничните и лабораторни изследвания покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неподходящият период на лечение води до нова поява на остра инфекция. При пациенти, заразени със СПИН и криптококов менингит, или рекурентна орофарингеална кандидоза, обикновено се налага поддържащо лечение, за да се предотврати рецидив.

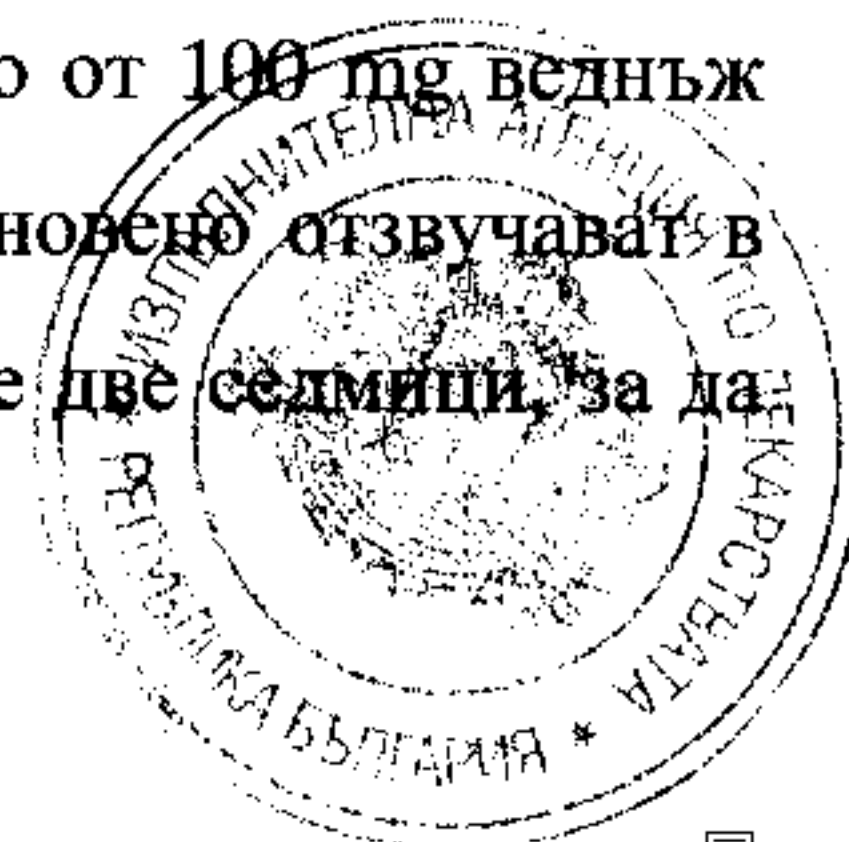
Възрастни:

- *Криптококов менингит или криптококови инфекции с различна локализация:* препоръчваната доза за лечение на остър криптококов менингит е начална доза от 400 mg на първия ден, след което 200 mg веднъж дневно. Доза от 400 mg веднъж дневно може да се бъде използвана въз основа на лекарската преценка за отговора на пациента към лечението. Препоръчваната продължителност за начално лечение на криптококов менингит е 10-12 седмици след като се негативира посявката на ликвора.

Препоръчваната доза на флуконазол за профилактика срещу рецидиви на криптококов менингит при пациенти със СПИН е приложение на 200 mg веднъж дневно.

- *Системна кандидоза,* начална доза 400 mg в първия ден, последвана от 200 mg веднъж дневно. В зависимост от клиничното повлияване, дозата може да се увеличи до 400 mg веднъж дневно. Продължителността на терапията се базира на клиничния отговор.
- *Кандидоза на лигавиците:*

Орофарингеална кандидоза: препоръчваната доза на флуконазол при орофарингеална кандидоза е 200 mg на първия ден, последвано от 100 mg веднъж дневно. Клиничните данни за орофарингеална кандидоза обикновено отзвучават в рамките на няколко дни, но лечението трябва да продължи поне две седмици, за да се намали вероятността за релапс.



При рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН, след пълния курс на лечение, приложен първоначално, може да се назначи Medoflucon за профилактика в доза 150 mg веднъж седмично.

Атрофична орална кандидоза, свързана със зъбни протези – препоръчваната доза на флуконазол е 200 mg на първия ден, последвано от 100 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни като се препоръчва успоредно с лечението и обработване на протезата със антисептичен разтвор.

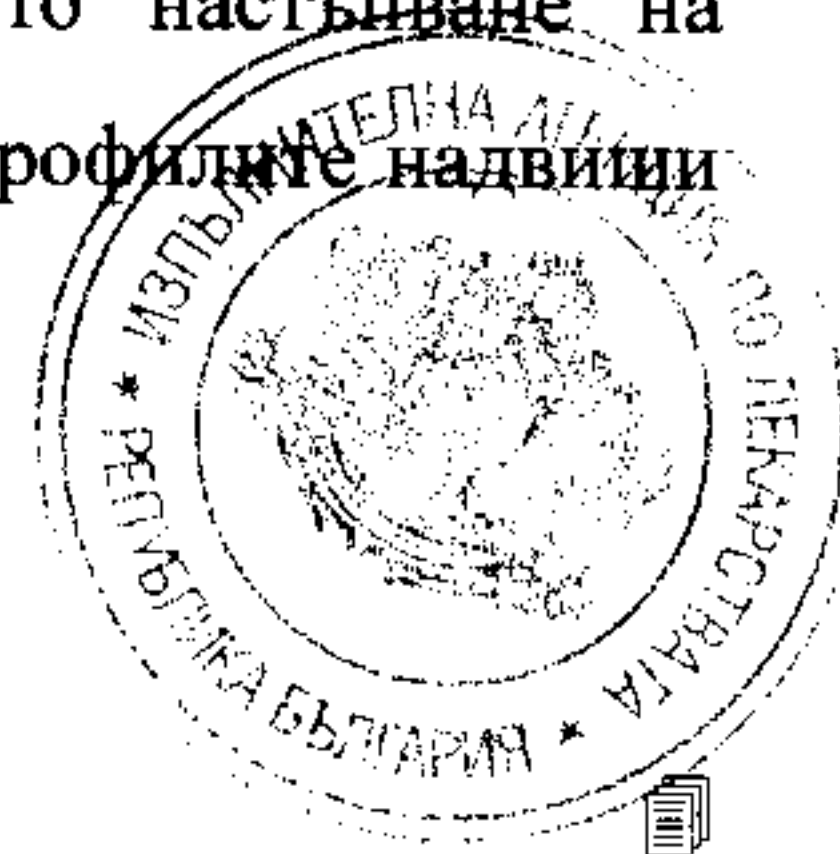
Езофагеална кандидоза, неинвазивна бронхопулмонална инфекция, кожно-лигавична кандидоза и кандидурия: препоръчваната доза на флуконазол при езофагеална кандидоза е 200 mg на първия ден, последвано от 100 mg веднъж дневно. Дози до 400 mg дневно може да се използват, въз основа на лекарската преценка за отговора на пациента към лечението. Пациентите трябва да се лекуват в продължение на минимално три седмици и поне две седмици след изчезване на симптомите.

- *Генитална кандидоза:*

Влагалищна кандидоза, единична доза от 150 mg. За профилактика на рекурентни епизоди се използва доза 150 mg веднъж месечно като продължителността на лечението е индивидуална и варира от 4 до 12 месеца.

Кандидозен баланит: единична доза от 150 mg.

Профилактика на микотичните инфекции при пациенти със злокачествени заболявания: при имунокомпрометирани пациенти с риск за развитие на системни инфекции, поради неутропения вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия, 400 mg веднъж дневно. Пациентите с висок риск, напр. с трансплантация на костен мозък трябва да получават доза от 400 mg веднъж дневно. Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваното настъпване на неутропения и трябва да продължи 7 дни след като броя на неутрофилите надвиши 1000 клетки/ mm^3 .



Дерматомикози

За *Tinea pedis*, *Tinea cruris*, *Tinea corporis*, и кожна инфекция с *Candida*, има два алтернативни режима за дозиране: 150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно. Продължителността на терапията обичайно е две до четири седмици, но при *Tinea pedis* лечението може да бъде удължено до 6 седмици при нужда.

Tinea versicolor: 300 mg веднъж седмично, в продължение на две седмици. Понякога се налага да се приложат 300 mg и през третата седмица, а при други пациенти е достатъчно и еднократно лечение с доза 300-400 mg. Възможна е и алтернативна схема на дозиране – ежедневен прием на 50 mg за 2-4 седмици.

Tinea unguium: Препоръчва се доза 150 mg веднъж седмично, докато заразеният нокът падне и се замени с нов незаразен. Продължителността на този процес варира според това дали са нокти на ръцете или краката (3-6, и съответно 6-12 месеца), а също е в зависимост от индивида и неговата възраст, като и след успешно лечение на инфекцията, ноктите могат в някои случаи да останат частично обезформени.

Дълбоки ендемични микоза: дозирането варира от 200 до 400 mg дневно и продължава понякога до две години.

Кокцидиоидомикоза: 11-24 месеца.

Паракокцидиоидомикоза: 2-17 месеца.

Споротрихоза: 1-16 месеца.

Хистоплазмоза: 3-17 месеца.

Деца

Поради лекарствената форма, употребата при много малки деца под 20 kg телесно тегло или под 6 годишна възраст не се препоръчва. Продължителността на лечението зависи от клиничния и микологичен отговор. Приложението на флуконазол трябва да е всекидневно като еднократна доза.



Системна кандидоза и криптококови инфекции: 6 - 12 mg/kg телесно тегло веднъж дневно, в зависимост от тежестта на инфекцията. Дозата не трябва да надвишава 600 mg дневно.

Орофарингеална кандидоза: 3 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Първият ден може да се приложи натоварваща доза 6 mg/kg телесно тегло за бързо достигане на стационарни плазмени концентрации. Лечението трябва да продължи поне 2 седмици за намаляване на вероятността за релапс.

Езофагеална кандидоза: препоръчваната доза на флуконазол при езофагеална кандидоза е 6 mg/kg телесно тегло на първия ден, последвано от 3 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дози до 12 mg/kg телесно тегло дневно може да се използват, въз основа на лекарската преценка за отговора на пациента към лечението. Дозата не трябва да надвишава 600 mg дневно. Пациентите с езофагеална кандидоза трябва да се лекуват в продължение на минимално три седмици и поне две седмици след изчезване на симптомите.

Профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с риск като следствие на предизвикана неутропения: 3-12 mg/kg телесно тегло в зависимост от степента и продължителността на неутропенията. Дозата не трябва да надвишава 600 mg дневно.

Криптококов менингит: препоръчваната доза за лечение на остър криптококов менингит е начална доза от 12 mg/kg телесно тегло на първия ден, след което 6 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Доза от 12 mg/kg телесно тегло веднъж дневно може да се бъде използвана въз основа на лекарската преценка на отговора на пациента към лечението. Препоръчваната продължителност на лечението за начално лечение на криптококов менингит е 10-12 седмици след като се негативира посаяката на ликвора.

Препоръчваната доза на флуконазол за профилактика срещу рецидиви на криптококов менингит при пациенти със СПИН е приложение на доза от 6 mg/kg веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст



Не се налага адаптиране на дозата освен при бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min). Дозирането трябва да става по долуописания начин.

Бъбречна недостатъчност

При лечение с единична доза не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с увредена бъбречна функция (включително деца), при които е показано лечение с многократни дози се препоръчва започване с натоварваща доза 50-400mg, след което (според показанията) дневната доза се определя на базата на стойностите на креатининовия клирънс:

При креатининов клирънс >50 ml/min препоръчваната дневна доза е 100%.

При креатининов клирънс под 50 ml/min (без диализа) се прилага веднъж дневно половината от нормалната доза (50%).

Пациенти на хемодиализа

По една доза (100%) след всяка хемодиализа.

4.3. Противопоказания

Флуконазол не трябва да се прилага на пациенти с известна свръхчувствителност към флуконазол, към сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества.

При пациенти, които получават многократно флуконазол (в дози 400 mg дневно или по-високи) е противопоказано едновременното лечение с терфенадин, който удължава QT интервала и е известно, че се метаболизира от CYP3A4 (виж „Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

Противопоказано е съвместното лечение с флуконазол и цизаприд (*cisapride*).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



При някои пациенти, особено такива с тежко заболяване като СПИН или рак, лекувани с флуконазол са наблюдавани аномалии в бъбречните, чернодробните, хематологичните и други биохимични функционални проби. Клиничното значение и причинната връзка не са сигурни.

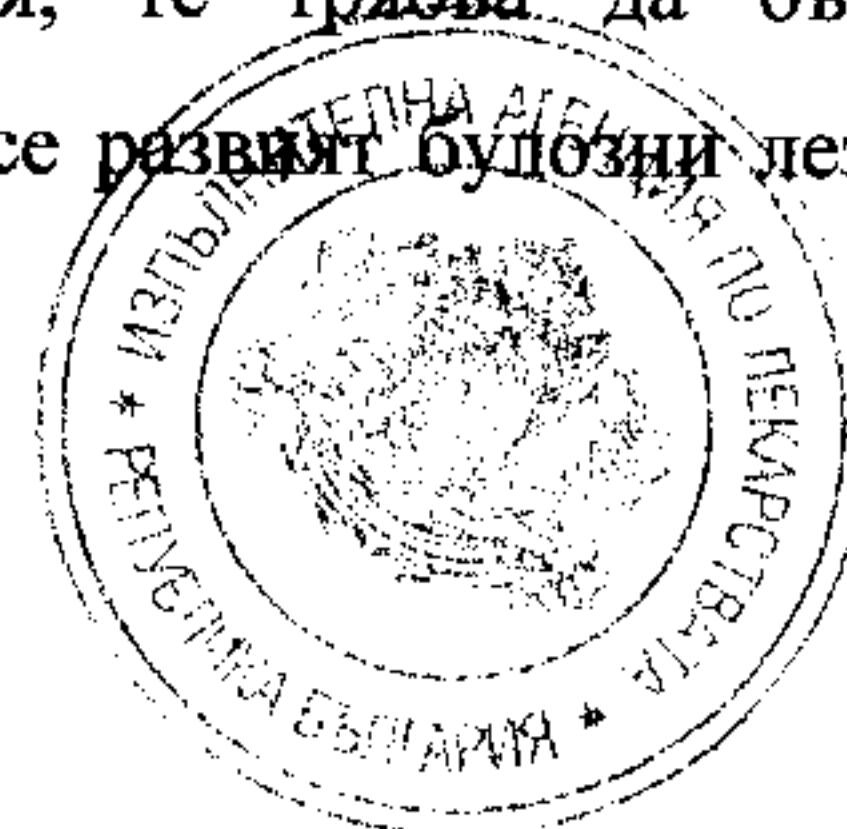
Чернодробно увреждане:

В много редки случаи, при пациенти с тежко съпътстващо заболяване, лекувани с флуконазол, е установена чернодробна некроза след смъртта им. Всички от тях са получавали едновременно няколко лекарства, като за някои от тях се знае, че са хепатотоксични или страдат от заболяване, което може да е предизвикало чернодробна некроза. В случаите на свързана с флуконазол хепатотоксичност не е отбелязана никаква видима връзка с големината на дневната доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента; проявите на хепатотоксичност обикновено са обратими след прекъсване на лечението. Тъй като не може да се изключи причинно-следствена връзка с флуконазол, при пациентите със значително повишение на чернодробните ензими трябва да се направи преценка на съотношението риск / полза от продължително лечение с флуконазол, а ако се проявят белези или симптоми, отговарящи на чернодробно увреждане флуконазол трябва да се спре.

Дерматологични реакции:

В редки случаи, пациентите развиват ексфолиативни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермолиза по време на лечение с флуконазол. Проявата на подобни тежки кожни реакции е по-вероятна при пациентите със СПИН.

Ако по време на лечение на суперфициална гъбичкова инфекция се получи обрив, който се дължи на флуконазол, лечението трябва да се прекрати. Ако се получи при пациенти, лекувани за инвазивна /системна инфекция, те трябва да бъдат проследени отблизо и лечението да се преустанови, ако се развият булезни лезии или erythema multiforme.



Анафилаксия

Подобно на другите азоли, и при лечение с флуконазол, в редки случаи е съобщавана анафилаксия.

Общи предупреждения

Някои азоли, включително и флуконазол, се свързват с удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото проследяване има много редки случаи на удължаване на QT-интервала и torsade de pointes, при пациенти, приемащи флуконазол. Тези съобщения включват тежко болни пациенти, с множество утежняващи рискови фактори като морфологични сърдечни заболявания, електролитни нарушения и съпътстваща терапия, която може да допринася за удължаването на QT-интервала.

Въпреки че, връзката между флуконазол и удължаването на QT-интервала не е ясно установена, флуконазол трябва да се прилага внимателно при пациенти с потенциални проаритмогенни състояния.

Едновременното приложение на флуконазол, в дози по-ниски от 400 mg дневно при многократно дозиране, с терфенадин изисква внимателно мониториране.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти:

Флуконазол увеличава протромбиновото време след прилагане на варфарин с около 12%. Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време при пациенти, които едновременно приемат кумаринови антикоагуланти и флуконазол, тъй като по време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на кървене като суфузии, епистаксис, кървене от стомашно-чревния тракт, хематурия и мелена.



Сулфанилурейни лекарствени продукти (толбутамид, глибенкламид, глипизид, хлорпропамид)

Серумният полуживот на прилаганите едновременно перорални сулфанилурейни лекарствени продукти се удължава от флуконазол. Едновременното им прилагане при диабетици не е противопоказано, но трябва да се помни, че са възможни хипогликемични кризи.

Хидрохлоротиазид

Едновременният прием на многократни дози хидрохлоротиазид и флуконазол води до повишение на плазмената концентрация на флуконазол с 40 %. Това не налага адаптиране на дозата, но трябва да бъде отбелязано.

Фенитоин

Едновременният прием с фенитоин може да увеличи нивата на фенитоин. В подобни случаи трябва да се проследяват нивата на фенитоин, а дозата на фенитоин да се адаптира, за да се поддържа в терапевтични граници.

Рифампицин

Едновременното прилагане на флуконазол и рифампицин води до 25% понижение на AUC и до 20% намаляване на полуживата на флуконазол. В такъв случай трябва да се обсъди евентуално повишение на дозата флуконазол.

Перорални контрацептиви

Многократно дозиран флуконазол 200 mg, в комбинация с перорални контрацептиви, повишава AUC на левоноргестрел и етинил естрадиол, съответно с 24% и 40%, но не се очаква да се засегне ефективността на контрацептивните средства.

Циклоспорин

Установено е, че приложението на 200 mg флуконазол дневно води до бавно увеличение на концентрацията на циклоспорин, а при многократно приложение на 100 mg флуконазол дневно не се наблюдава такова влияние. Препоръчва се



проследяване на плазмената концентрация на циклоспорин при пациенти на едновременно лечение с флуконазол и циклоспорин.

Теофилин

Едновременното прилагане на 200 mg флуконазол в продължение на 14 дни и теофилин намалява плазмения клирънс на теофилин с 18%. Пациентите лекувани с високи дози теофилин, или с риск от токсичен ефект на теофилин трябва внимателно да се наблюдават, за да се открият евентуални признаци на токсичност и при появата им лечението трябва да се адаптира.

Рифабутин

Съпътстващото приложение на флуконазол и рифабутин, може да предизвика повишение на плазмената концентрация на рифабутин, с риск от увеит и трябва да се обсъди понижаване на дозата рифабутин.

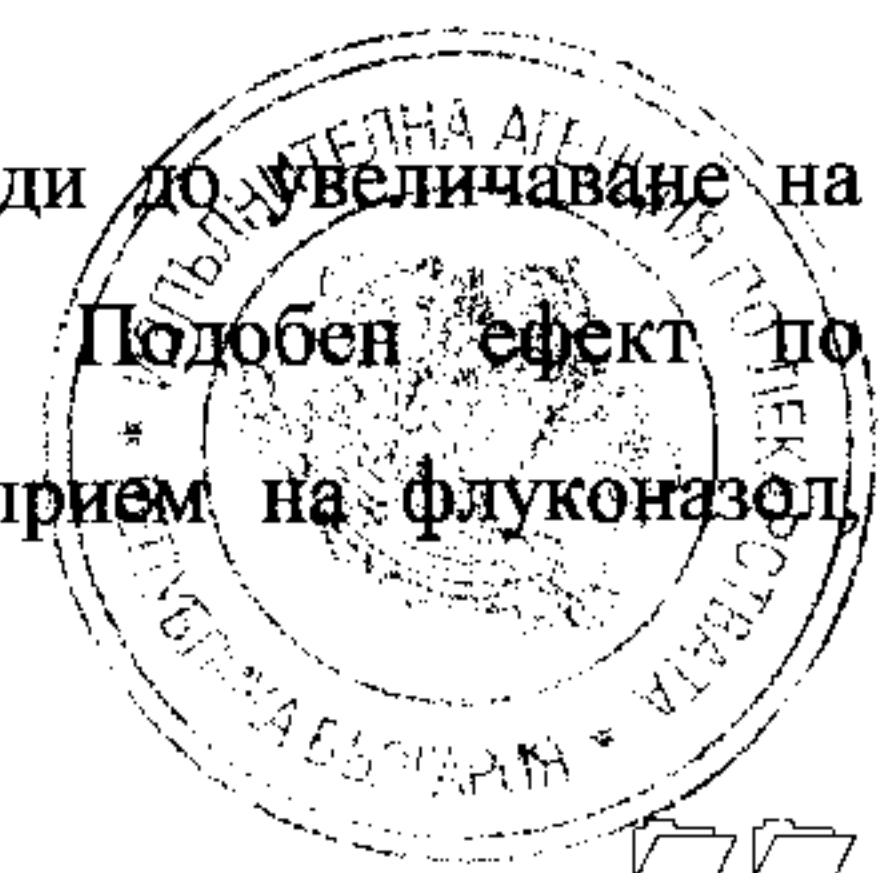
Терфенадин

Поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QT_c – интервала, при пациенти получаващи други азолови антимикотици, заедно с терфенадин, са направени проучвания на тези взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QT_c – интервала. В друго проучване, при което са използвани дози флуконазол 400 и 800 mg дневно е установено, че флуконазол прилаган многократно в дози 400 mg дневно или по-високи, значимо повишава плазмените нива на терфенадин, приет едновременно. Не трябва да се прилага едновременно терфенадин в комбинация с флуконазол в дози 400 mg дневно или по-високи (виж „Противопоказания“).

Едновременното приложение на флуконазол, в дози по-ниски от 400 mg дневно, с терфенадин изисква внимателно мониториране.

Бензодиазепини

След перорално приложение на мидазолам, флуконазол води до увеличаване на концентрацията на мидазолам и психомоторни ефекти. Подобен ефект по отношение на мидазолам последва по-често пероралния прием на флуконазол.



отколкото венозния. При пациенти на лечение с флуконазол и необходимост от едновременна терапия с бензодиазепини, трябва да се намали дозата на бинзодиазепина, а пациентите трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.

Цизаприд

При пациенти, приемащи едновременно флуконазол и цизаприд, има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително torsade de pointes. В контролирано проучване е установено, че едновременното приложение на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до значимо повишаване на плазмените нива на цизаприд и до удължаване на QTc интервала. В повечето от тези случаи изглежда пациентите са имали предразположение за аритмии или са били със сериозни съпътстващи заболявания, а връзката между съобщените събития и възможното взаимодействие между флуконазол и цизаприд не е изяснена.

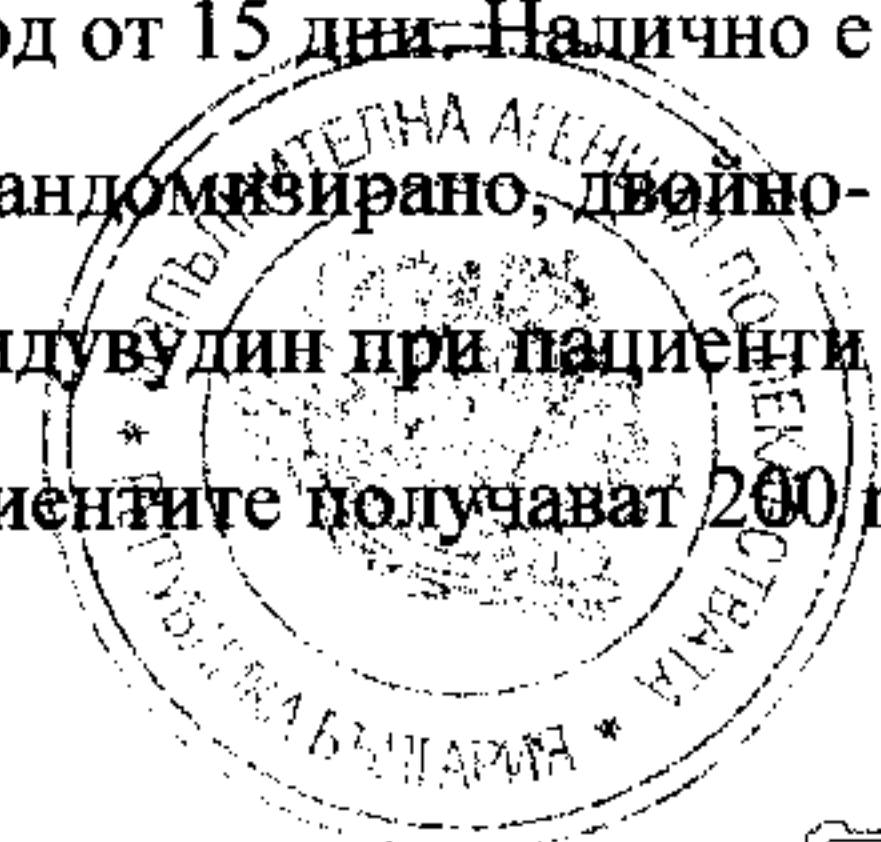
Приложението на цизаприд при пациенти, приемащи флуконазол е противопоказано, поради потенциалната сериозност на такова взаимодействие (виж „Противопоказания“).

Такролимус

Има съобщения за наличието на взаимодействие, когато флуконазол се прилага съвместно с такролимус, водещо до повишение на серумните нива на такролимус. Налични са съобщения за нефротоксичност при пациенти, на които флуконазол е прилаган едновременно с такролимус. Пациентите, получаващи такролимус и флуконазол едновременно трябва да бъдат внимателно проследявани.

Зидувудин

Две кинетични проучвания дават данни за увеличение нивата на зидувудин, най-вероятно причинено от забавено превръщане на зидувудин в неговия основен метаболит. Едното проучване определя нивата на зидувудин при пациенти с СПИН или ARC, преди и след 200 mg флуконазол дневно за период от 15 дни. Налично е значимо покачване на AUC на зидувудин (20%). Второто рандомизирано, двойно-кръстосано, в два периода проучване определя нивата на зидувудин при пациенти заразени с HIV. В двата случая, през период от 21 дни, пациентите получават 200 mg



зидувудин на всеки осем часа, с или без флуконазол 400 mg дневно за период от седем дни. AUC на зидувудин значително нараства (74%) по време на съвместното приложение с флуконазол. Пациентите на лечение с тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с зидувудин.

Приложението на флуконазол при пациенти, които приемат заедно с него астемизол или други лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P-450, може да бъде свързано с повишение на серумните концентрации на тези лекарствени продукти. При липса на окончателна информация е необходимо внимателното им приложение заедно с флуконазол. Това е особено важно за лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала. Пациентите е необходимо да се проследяват внимателно.

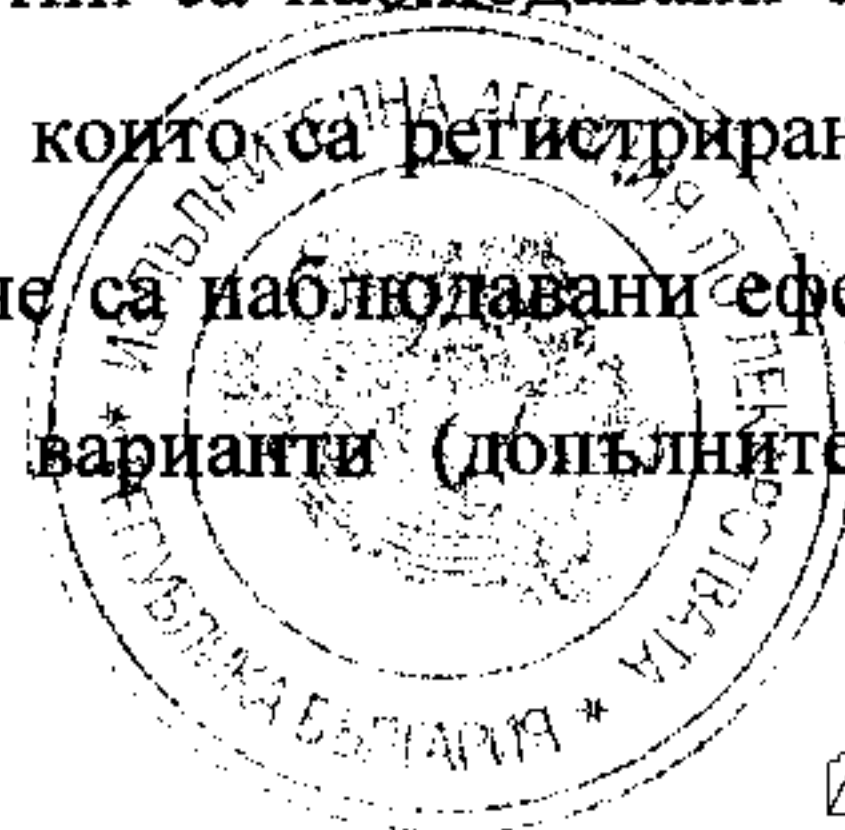
При едновременен прием на флуконазол с храна, антиациди или циметидин, или при тотална телесна ирадиация, резорбцията на флуконазол не се променя в клинично значима степен.

Няма информация за други проучвания за специфични лекарствени взаимодействия, но възможността за появата им не може да бъде изключена.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: категория C

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Има съобщения за множествени вродени аномалии при деца, чиито майки са лекувани с високи дози флуконазол (400 до 800 mg дневно) по повод на кокцидиоидомикоза. Причинно-следствената връзка между флуконазол и тези събития е неясна. Нежеланите лекарствени реакции върху плода при животни са наблюдавани само при приложение на много високи дози флуконазол, при които са регистрирани и токсични ефекти при майката. При дози 5 до 10 mg/kg не са наблюдавани ефекти върху плода; увеличаването на феталните анатомични варианти (допълнителни



ребра, дилатация на бъбречното легенче) и забавяне на осификацията се наблюдават при дози от 25 и 50 mg/kg, и по-високи. При дози, вариращи от 80 mg/kg до 320 mg/kg (приблизително 20 до 60 пъти препоръчителната доза за хора) се увеличава леталитета на ембриона при плъхове и се появяват аномалии на плода, включващи плаващи ребра, вродена цепка на небцето и абнормна кранио-фациална осификация. Тези ефекти се свързват с инхибиране на синтеза на естроген при плъхове и може би са резултат от известното действие на понижения естроген върху бременността, органогенезата и раждането.

Medoflucop не трябва да се употребява по време на бременност, освен в случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата за майката от лечение с флуконазол значително превишава възможния риск за детето.

Флуконазол се екскретира в кърмата, в концентрации, подобни на плазмените. Не се препоръчва употребата му от кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Medoflucop да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено Medoflucop се понася добре.

Използвана е следната терминология, за да бъде класифицирана появата на нежелани реакции, по система орган клас и честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)



Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Според системата орган клас и честота са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции при употребата на флуконазол:

Нарушения на нервната система: замаяност и гърчове.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: обрив, алопеция, ексфолиативни кожни промени, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Стомашно-чревни нарушения: коремни болки, диария, метеоризъм, гадене, диспепсия, повръщане, промяна на вкуса.

При някои пациенти, особено при тези с тежки съпътстващи заболявания, по време на лечение с флуконазол и сходни лекарствени продукти, са наблюдавани промени в бъбречните и хематологични функционални показатели, чиято клиническа значимост и причинно-следствена връзка не е доказана със сигурност (виж точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Хепато-билиарни нарушения: Чернодробни реакции, включващи редки случаи на хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница, холестаза и фулминантна чернодробна недостатъчност, включително фатални случаи.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи: левкопения, включително неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система: алергични реакции: анафилаксия (включително ангиоедем, оток на лицето, сърбеж), уртикария.



Нарушения в метаболизма и храносмилателната система: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия.

Нарушения в сърдечно-съдовата система: удължаване на QT интервала, torsade de pointes (виж точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

4.9. Предозиране

Докладвани са случаи на предозиране с флуконазол, и в един от тях се касае за 42-годишен мъж, носител на HIV, който след приемане на 8200 mg флуконазол развива халюцинации и параноидно поведение. Пациентът е приет в болница и състоянието му се е възстановило за 48 часа.

В случай на предозиране се прилага симптоматично лечение (поддържаща терапия и при необходимост стомашна промивка).

Флуконазол се елиминира главно чрез урината, така че форсираната диуреза вероятно ще увеличи скоростта на елиминиране. Тричасова хемодиализа води до намаляване на плазмените концентрации с приблизително 50%.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Флуконазол е селективен инхибитор на ензимите в гъбичките, необходими за стероловия синтез.

Той е перорално активен триазолов антимиотичен лекарствен продукт. Действа при чувствителните гъбички, чрез инхибиране на гъбичкови ензими, зависими от цитохром P-450, в резултат на което се нарушава ергостероловия синтез в клетъчната мембрана на гъбичките и се разрушават функциите, свързани с мембраната. Той е активен срещу *Blastomyces dermatitides*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.*



Съобщени са случаи на суперинфекция с *Candida species*, различни от *Candida albicans*, които са генетично нечувствителни на флуконазол (например *Candida krusei*). Тези случаи налагат алтернативно антимикотично лечение.

Флуконазол има висока специфичност за цитохром Р450-зависимите ензими на гъбичките. Прилаган в доза 50 mg дневно, в продължение на 28 дни, той няма ефект върху плазмените концентрации на тестостерон при мъже или върху концентрациите на стероидите при жени в детородна възраст. Не е намерен клинично значим ефект върху нивата на ендогенните стероиди или върху АСТН-стимулирания отговор при здрави мъже доброволци, лекувани с 200 до 400 mg флуконазол дневно. Проучвания за взаимодействия с амитриптилин говорят за липса на ефект върху неговия метаболизъм на еднократно или многократно прилаган флуконазол в доза 50 mg.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием флуконазол се резорбира добре. Бионаличността при перорално приложение е 90% или повече от тази при интравенозно приложение. Съобщава се за максимални плазмени концентрации 6.72 µg/ml при здрави доброволци след перорална доза 400 mg. Те се достигат за 1-2 часа след перорален прием. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в порядъка от 50-400 mg. Многократният прием предизвиква повишение на максималните плазмени концентрации, а стационарни състояния се достигат след 6-10 дни. При употребата на натоварваща доза, стационарни плазмени концентрации могат да се достигнат след 2 дни. Резорбцията от гастро-интестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием на храна.

Флуконазол се разпределя широко, с привиден обем на разпределение близък до този на тоталната телесна течност. Концентрациите на флуконазол в ставната течност, кърмата, слюнката, храчките, перитонеалната течност и влагалищната течност са близки до тези в плазмата. Концентрациите в цереброспиналната течност са от порядъка на 50-90% от плазмените концентрации, дори и при отсъствие на възпаление на менингите. Флуконазол достига високи концентрации в кожата, надсерумните нива, натрупвайки се в стратум корнеум.



Свързването с протеините е около 12 %.

Флуконазол се елиминира главно чрез урината, като 80% или повече, е в непроменен вид. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина.

Около 11% се екскретира под форма на метаболити. Елиминационният полуживот е около 30 часа и се увеличава при функционална бъбречна недостатъчност. Флуконазол може да се отстрани чрез диализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

От стандартен набор от тестове за мутагенност *in vivo* и *in vitro* няма данни за мутагенност на флуконазол. Флуконазол не показва канцерогенен потенциал при мишки и плъхове, третирани перорално, в продължение на 2 години, с максимална доза от 10 mg/kg дневно. При мъжки плъхове, третирани с 5 до 10 mg/kg дневно перорално, е наблюдавано повишение на честотата на хепатоцелуларни аденоми. Съответстващо на свойството му да понижава естрогена, при високи дози флуконазол, малко се забавя началото на раждането, и се стига до дистокия при дози от 20 mg/kg перорално при плъхове, но не и при по-ниски дози. Повишени леталитет на ембриона и фетални аномалии при плъхове (допълнителни ребра, цепка на небцето и аномалии на осификацията) започват да се наблюдават при дози от над 80 mg/kg (20-60 пъти препоръчителната доза за хора).

Не налична нова значима информация.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Капсулите флуконазол съдържат също:

Medoflucon 50 mg капсули

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте



Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев лаурил сулфат

Магнезиев стеарат

Желатин

Оцветителите в капсулната обвивка са:

Титанов диоксид (E171).

Кармоизин (E122)

Патент синьо V E (E131)

Medoflucon 150 mg капсули

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев лаурил сулфат

Магнезиев стеарат

Желатин

Оцветителите в капсулната обвивка са:

Титанов диоксид (E171).

Еритрозин (E 127)

Индигокармин (E 132)

Патент синьо V E (E131)

Medoflucon 200 mg капсули

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев лаурил сулфат

Магнезиев стеарат

Желатин

Оцветителите в капсулната обвивка са:

Титанов диоксид (E171).

Патент синьо V E (E131)



Кармоизин (E122)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхраняват на сухо място, защитено от светлина при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от алуминиево фолио и слой от поливинилхлорид или алуминий / алуминий, поставени в картонена кутия, заедно с листовка за пациента. Опаковка от 7 капсули (алуминий / ПВХ) от 50 mg, 1 капсула (алуминий / алуминий) или 10 капсули (алуминий / ПВХ) от 150 mg и 200 mg.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За перорално приложение

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Кипър

8. Номер(а) на разрешението за употреба

Medoflucon 50 капсули 50 mg: 20030224

Medoflucon 150 капсули 150 mg: 20030225



Medoflucon 200 капсули 200 mg: 20030226

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

21.03.2003 г.

10. Дата на актуализиране на текста

Октомври 2008 г.

