

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Клинична характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4532 / 25.03.09
Одобрено:	31 / 10.02.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KANDIZOL 150 mg capsules, hard
КАНДИЗОЛ 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 150 mg флуконазол (*fluconazole*)
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Капсулите са непрозрачни с розово капаче и бяло тяло, съдържащи бял хомогенен прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KANDIZOL е показан за:

- генитална кандидоза, остра или повтаряща се вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите (три и повече пъти в годината), кандидозен баланит
- профилактика на микотични 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* (онихомикози) и кожна кандидоза
- профилактика на рецидиви на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти със СПИН
- дълбоки ендемични микози при имунокомпрометирани пациенти: кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза

4.2 Дозировка и начин на приложение

При възрастни:

- за лечение на вагинална кандидоза еднократно перорално се прилага единична доза от 150 mg (1 капсула) KANDIZOL. За намаляване на честотата на рецидивите на вагинална кандидоза се прилага 150 mg (1 капсула) KANDIZOL един път месечно. Продължителността на лечението е индивидуална, но варира от 4 до 12 месеца. При някои пациентки може да се наложи по-често прилагане. При кандидозен баланит се назначава еднократен прием на доза от 150 mg (1 капсула) KANDIZOL.
- препоръчаната профилактична доза за предотвратяване на кандидоза е между 400 mg според съществуващия риск за развитие на микотична инфекция.
- при кожни инфекции, включително *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris* и кожни кандидозни инфекции се препоръчва доза от 150 mg веднъж седмично. Продължителността на лечението обикновено 2-4 седмици, но при *tinea pedis* може да е необходимо удължаване на лечението до 6 седмици.



Препоръчаната доза при *tinea versicolor* е 300 mg в един прием седмично в продължение на 2 седмици, при някои пациенти може да е необходимо прилагане на 300 mg и през третата седмица, докато при някои пациенти може да е достатъчна еднократна доза от 300 mg до 400 mg.

При лечение на инфекции с *tinea unguium* (онихомикози) препоръчаната доза е 150 mg веднъж седмично. Лечението продължава, докато заразеният нокът отпадне и се замени с нов незаразен. Израстването на ноктите на ръцете и краката трае съответно 3-6 и 6-12 месеца. Тези срокове варират в големи граници в зависимост от пациента и неговата възраст. След успешно лечение на продължителна хронична инфекция в някои случаи ноктите остават частично обезформени.

- при профилактика на рецидиви на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти със СПИН след първоначалния пълен курс на лечение флуконазол може да се прилага в доза 150 mg един път седмично.

- при лечение на дълбоки ендемични микози дозата варира от 200 mg до 400 mg дневно за период до 2 години.

Продължителността на лечението се определя индивидуално, но в рамките на:

- 11-24 месеца при кокцидиоидомикоза
- 2-17 месеца при паракокцидиоидомикоза
- 1-16 месеца при споротрихоза
- 3-17 месеца при хистоплазмоза

Приложение при бъбречна недостатъчност:

Флуконазол се екскретира предимно непроменен с урината. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с увредена бъбречна функция, които получават многократни дози флуконазол, лечението трябва да започне с първоначална доза от 50 mg – 400 mg, последвана (в зависимост от показанията) от дневна доза, определена според следната таблица:

Клирънс на креатинина (ml/min)	Процент от препоръчителната доза
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярна диализа	100% след всяка диализа

4.3 Противопоказания

KANDIZOL не трябва да се използва при пациенти свръхчувствителни към флуконазол, към някое от помощните вещества или към други азолни производни.

Едновременната употреба на флуконазол с цизаприд е противопоказна.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сведенията за приложението на флуконазол при деца под 16 години са ограничени; поради това, на този етап употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако антимикотичното лечение е наложително и не съществува подходяща алтернатива. Има ограничени сведения за приложението на флуконазол при малки деца, поради това използването му при деца под 1 година не се препоръчва.

Няма задоволителни контролирани проучвания при бременни жени. Флуконазол се използва по време на бременност само, ако ползата оправдава потенциалния риск за плода. Флуконазол



се секретира в майчиното мляко в концентрации близки до тези на плазмата. Поради това, употребата на KANDIZOL при кърмачки не е препоръчителна.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност дозата при многократен прием на флуконазол трябва да се коригира според клирънса на креатинина.

В редки случаи при лечение с флуконазол се наблюдават прояви на тежки чернодробни увреждания, включително смъртни случаи, предимно при пациенти с тежко основно заболяване.

В тези случаи на свързана с флуконазол хепатотоксичност не е отбелязана никакви видима връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Проявите на хепатотоксичност при лечение с флуконазол обикновено са обратими след прекъсване на терапията. Пациенти, при които настъпват промени на чернодробните ензимни тестове по време на лечение с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания. Лечението с флуконазол трябва да се прекрати при поява на клинични белези или симптоми на чернодробно заболяване, които могат да се дължат на лекарството.

В някои редки случаи при лечение с флуконазол са наблюдавани развитие на ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермолиза. Пациенти със СПИН са по-предразположени към развитие на тежки кожни реакции към много лекарства. Ако по време на лечение с флуконазол на повърхностна гъбична инфекция се появи обрив, който може да се дължи на флуконазол, следва терапията да се преустанови. Ако при пациенти, лекувани за инвазивни / системни микози се появи обрив, който може да се дължи на флуконазол те трябва да бъдат проследявани внимателно и ако се развият булозни лезии или *erythema multiforme*, терапията да се преустанови.

Едновременно приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно с терфенадин трябва внимателно да се мониторира (виж раздел 4.5)

Както и при другите азоли в редки случаи е наблюдавана анафилаксия.

Някои азоли, вкл. флуконазол са били свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. В много редки случаи при пациенти, приемащи флуконазол се наблюдава удължаване на QT интервала и torsades de pointes. Тези съобщения включват тежко болни пациенти с множество утежняващи рискови фактори като морфологични сърдечни заболявания, електролитни аномалии и съпътстваща терапия, които могат да допринесат за удължаване на QT интервала. Флуконазол трябва да се прилага внимателно при пациенти с такива проаритмогенни състояния.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти:

При проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че флуконазол удължава протромбиновото време след прием на варфарин при здрави мъже. Въпреки, че промяната е малка (12%), необходимо е внимателно мониториране на протромбиновото време при пациенти, получаващи антикоагуланти, производни на кумарина.

Бензодиазепини (краткодействащи):

След перорално приложение на мидазолам, флуконазол води до увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Този ефект върху мидазолам е по-изразен след перорален прием на флуконазол, отколкото при интравенозно приложение на флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.



Цизаприд:

Има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително *torsades de pointes*, при пациенти, на които са прилагани флуконазол и цизаприд едновременно. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до значимо повишение на плазмените нива на цизаприд и удължаване на QT интервала. Приложението на цизаприд при пациенти, приемащи флуконазол, е противопоказно.

Циклоспорин:

Кинетично проучване при пациенти с бъбречна трансплантация установява, че дневна доза 200 mg флуконазол бавно покачва нивото на циклоспорин. Друго проучване, при пациенти с костномозъчна трансплантация показва, че 100 mg флуконазол дневно не повлияват нивото на циклоспорин. Препоръчва се мониториране на плазмената концентрация на циклоспорин при пациенти, приемащи флуконазол.

Хидрохлоротиазид:

В кинетично проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, получаващи флуконазол, многократно е въвеждан хидрохлоротиазид, което е довело до нарастване на плазмените концентрации на флуконазол с около 40%. Ефект от такава величина не изисква промяна в режима на дозиране на флуконазол при пациенти, получаващи и съпътстваща терапия с диуретици, но лекарите трябва да го имат предвид.

Перорални контрацептиви:

Проведени са три кинетични проучвания с пациентки, приемащи комбинирани орални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са установени значими ефекти върху нивото на нито един от хормоните при доза на флуконазол 50 mg дневно, докато при дневна доза на флуконазол 200 mg площите под кривата (AUCs) на етинил естрадиол и левоноргестрел са увеличени съответно с 40% и 24%. В проучване с флуконазол 300 mg седмично площите под кривата (AUCs) за етинил естрадиол и норетиндрон са се увеличили съответно с 24% и 13%. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

Фенитоин:

Едновременната употреба на флуконазол и фенитоин може да увеличи концентрацията на фенитоин до клинично значимо ниво. Ако съвместното приложение на двете лекарства е наложително, трябва да се следят концентрациите на фенитоин и съответно да се коригира неговата доза, за да се поддържат терапевтични концентрации.

Рифабутин:

Има данни за наличие на взаимодействие при едновременно приложение на флуконазол и рифабутин, което води до повишаване на серумните концентрации на рифабутин. Има съобщения за увеит при пациенти, при които флуконазол и рифабутин са прилагани едновременно. Пациентите, които получават флуконазол и рифабутин едновременно, трябва да се наблюдават внимателно.

Рифампицин:

Съвместната употреба на флуконазол и рифампицин води до намаляване с 25% на площта под кривата (AUC) и скъсяване на времето на полуелиминиране на флуконазол с 20%. При пациенти, които получават рифампицин и флуконазол едновременно, се налага увеличаване на дозата на флуконазол.

Сулфанилурейни лекарства:

При здрави доброволци е установено, че при съвместен прием на флуконазол удължава времето на полуелиминиране на пероралните сулфанилурейни лекарства (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид). При пациенти с диабет, флуконазол и перорални сулфанилурейни



лекарства могат да се прилагат едновременно, но трябва да се има предвид възможността от възникване на хипогликемия.

Такролимус:

Има съобщения за взаимодействия при едновременно приложение на флуконазол с такролимус, което води до повишаване на серумните концентрации на такролимус. Има съобщения за нефротоксичност при пациенти, при които флуконазол е прилаган едновременно с такролимус. Пациентите, които приемат едновременно флуконазол и такролимус, трябва да се наблюдават внимателно.

Терфенадин:

Поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc интервала при пациенти, приемащи азолови антимиотици заедно с терфенадин са проведени проучвания върху тези взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QTc интервала. В друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 mg до 800 mg флуконазол е установено, че флуконазол, приложен в дози, равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на терфенадин, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на флуконазол в дози, равни или по-високи от 400 mg с терфенадин е противопоказно. Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно с терфенадин трябва внимателно да се мониторира.

Теофилин:

При плацебо контролирано проучване за лекарствени взаимодействия, употребата на флуконазол в доза 200 mg за 14 дни води до намаляване на средния плазмен клирънс на теофилин с 18%. Пациенти, които получават големи дози теофилин или при които има висок риск от теофилинова интоксикация, трябва да се наблюдават за развитието на симптоми на теофилиново отравяне докато получават и флуконазол; при възникване на такива симптоми съответно терапията трябва да се коригира.

Зидовудин:

Две кинетични проучвания дават данни за увеличаване нивата на зидовудин най-вече поради забавено превръщане на зидовудин в неговия основен метаболит. Едно проучване определя нивата на зидовудин при пациенти със СПИН или ARC (AIDS-related complex) преди и след 200 mg флуконазол дневно за период от 15 дни. Резултатите сочат значително покачване на площта под кривата (20%) на зидовудин. Второто рандомизирано, двойно-кръстосано проучване за два периода определя нивата на зидовудин при ХИВ инфектирани пациенти. В двата случая през период от 21 дни пациентите, получавали зидовудин 200 mg на всеки 8 часа с или без флуконазол 400 mg дневно за период от 7 дни. Площта под кривата за зидовудин значително нараства (74%) по време на съвместното приложение с флуконазол. Пациенти, които получават тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани със зидовудин.

Астемизол:

Използването на флуконазол при пациенти, които приемат едновременно астемизол или други лекарства, които се метаболизират от цитохром P450 може да бъде свързано с повишаване на серумните концентрации на тези лекарства. Поради липса на окончателна информация за тези взаимодействия е необходимо внимателно приложение на тези лекарства заедно с флуконазол. Това е особено важно за лекарства, които удължават QT интервала Пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Проучванията за лекарствени взаимодействия показват, че не настъпва съществена промяна в абсорбцията на флуконазол при съвместният му прием през устата с храна, циметидин, антиациди или след тотална лъчетерапия във връзка с трансплантация на костен мозък.

Лекарите трябва да знаят, че все още няма проучвания за взаимодействието с други медикаменти, но такова може да възникне.



4.6 Бременност и кърмене

Няма задоволителни контролирани проучвания при бременни жени.

Флуконазол се използва по време на бременност само, ако ползата оправдава потенциалния риск за плода.

Флуконазол се секретира в майчиното мляко в концентрации близки до тези на плазмата. Поради това, употребата на KANDIZOL при кърмачки не е препоръчителна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Флуконазол обикновено се понася добре.

Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие, замаяност, гърчове

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: коремни болки, диария, флатуленция, гадене, диспепсия, повръщане, промяна във вкуса

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: чернодробна токсичност, в това число редки смъртни случаи, увеличена алкална фосфатаза, увеличен билирубин, увеличени SGOT (AST) и SGPT (ALAT), чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза

При някои пациенти, особено такива с тежки основни заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с флуконазол и сходни лекарства са наблюдавани промени в бъбречните и хематологичните функционални показатели, както и абнормни стойности на чернодробните показатели (виж точка 4.4), но клиничната значимост и причинно-следствената връзка с лечението не е сигурна.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: обрив, алоpecia, ексфолиативни кожни промени, включително синдром на Stevens–Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: левкопения, включваща неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

Много чести: анафилаксия (в това число ангиоедем, оток на лицето, сърбеж, уртикария)

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия

Сърдечни и съдови нарушения:

Много чести: удължаване на QT интервала, torsade de pointes (виж точка 4.4)



4.9 Предозиране

В случай на предозиране, на пациента се прилага поддържащо и симптоматично лечение със стомашна промивка, ако е необходимо.

Тъй като в голяма степен флуконазол се отделя с урината, форсираната диуреза увеличава елиминирането му. Хемодиализа с продължителност 3 часа намалява плазмената концентрация приблизително с 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотичен продукт за системна употреба, триазолово производно

АТС код: J02AC01

Флуконазол, (производно на bis-triazole propanol) е противогъбичен продукт, който се използва за лечение на повърхностни и системни гъбични инфекции.

Флуконазол потиска синтеза на ергостерола, който се намира в обвивката на гъбичките и е от първостепенно значение за развитието им; има селективен ефект върху гъбичките.

Флуконазол е ефективен спрямо повърхностни и системни гъбични инфекции причинени от *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* и различни дерматофити.

5.2 Фармакокинетични свойства

Флуконазол се резорбира добре при прием през устата, като бионаличността му е над 90%.

Абсорбцията му не се влияе от храна.

Най-висока плазмена концентрация се постига между 0,5 и 1,5 часа и времето му на полуживот е 30 часа. Навлизането в тъканните течности е добро. Свързването с плазмените протеини е ниско (12%).

Флуконазол се очиства основно през бъбреците; около 80% от приетата доза се елиминира непроменена чрез урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След перорално приложение на флуконазол на мишки и плъхове е установено, че флуконазол е активно вещество с ниска токсичност.

Стойностите на LD 50 след перорално приложение на мишки са били от 1,26 g/kg до 1,72 g/kg и между 1,5 g/kg и 2,4 g/kg за плъхове.

Мишки и плъхове, третирани с изключително високи дози флуконазол, са показали следните симптоми: намалена подвижност и намалена честота на дишане, птоз, сълзоотделяне, слюноотделяне, инконтиненция на урината, загуба на рефлекс на изправяне и цианоза.

При мишки и плъхове, които са получавали под 1 g/kg флуконазол, не е имало смъртни случаи.

При по-високи дози до 2 g/kg смърт е настъпвала 1,5 часа до 3 дни след третирането, смъртта понякога се е предшествовала от клонични гърчове. Острият токсичен ефект на флуконазола върху гризачи е минимален, ако дозите не надхвърлят 500 mg/kg телесно тегло.

При по-ниски дози не са наблюдавани такива промени, въпреки че лекарството е въведено за по-продължителен период от време.

При изключително високи дози е установен гранулиран седимент в урината и в пикочните пътища на гризачите.

Флуконазол не е оказал ефект върху фертилитета на плъхове, третирани перорално с дози до 20 mg/kg. Фетални малформации са установени само в случаи, където дозите на флуконазол са надхвърляли 50 mg/kg при плъхове или 25 mg/kg при зайци, причиняващи токсичност в майките или дисбаланс на хормоналната функция. Феталните малформации



плъховете, като допълнителни ребра, бъбречни аномалии и адактилия, са били подобни на тези, наблюдавани при плъхове след третиране с антиестрогени.

Когато бременните плъхове са третирани с по високи дози флуконазол до 40 mg/kg са наблюдавани удължаване на контракциите, дистокия и по-ниска преживяемост на потомството. Флуконазол не е показал данни за канцерогенен потенциал на мишки и плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози до 10 mg/kg дневно.

При плъхове флуконазол е увеличил честотата на хепатоцелуларни аденоми и е намалил честотата на фиброаденоми на гръдните жлези, както и на доброкачествените надбъбречни феохромоцитомы.

Флуконазол няма генотоксичен или мутагенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат

Капсулна обвивка:
Азурбин E122
Титанов диоксид
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/AL блистер
Един блистер съдържа 1 или 2 броя капсули.
Един блистер се опакова в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ООД
бул. Симеоновско шосе № 24
София 1700, България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040531

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.11.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2009

