

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXOMAX[®] Intravenous Infusion (2 mg / ml)
ЕКСОМАКС[®] разтвор за инфузия (2 mg / ml)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора за инфузия съдържа 2 mg fluconazole.

Всяка бутилка съдържа:

Бутилка от 50 ml	Бутилка от 100 ml	Бутилка от 200 ml
Fluconazole 100 mg.	Fluconazole 200 mg.	Fluconazole 400 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ЕКСОМАКС[®] е разтвор за инфузия 2 mg/ml, в 0.9% воден разтвор на натриев хлорид, опакован в безцветни стъклени бутилки (USP Type I) от 50 ml, 100 ml или 200 ml.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ПОКАЗАНИЯ

Fluconazole е показан при лечение на следните състояния:

- Кандидоза на лигавиците. Това включва орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонарна 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.
- 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. Продуктът не се прилага при лечение на инфекции, причинени от *Candida krusei* и *Candida glabrata*.
- 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. Fluconazole разтвор за инфузия може да бъде използван като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококова болест при пациенти със СПИН.
- Профилактика на микотични инфекции при имунокомпрометирани пациенти, при които се смята, че има риск вследствие на неутропения след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия, включително и при пациенти след присаждане на костен мозък.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Fluconazole разтвор за инфузия се прилага като разтвор за инфузия със скорост на вливане около 5-10ml/min. Fluconazole разтвор за инфузия е приготвен като разтвор в 0.9 % разтвор на натриев хлорид, всеки 100 mg (50 ml бутилка), 200mg (100 ml бутилка) или 400 mg (200ml бутилка) съдържат съответно по 7.5mmol, 15mmol и 30 mmol Na⁺ и Cl⁻.

Дневната доза fluconazole разтвор за инфузия трябва да се определя от вида и тежестта на микотичната инфекция. Лечението на инфекции, които изискват многократен дозов прием, следва да продължи до тогава, докато клиничните параметри или лабораторните тестове показват, че активната микотична инфекция е ликвидирана. Недостатъчно продължителното лечение може да доведе до рецидив на активна инфекция. Пациенти със СПИН и криптококов менингит обикновено се нуждаят от поддържаща терапия, за да се предотвратят рецидиви.

Употреба при възрастни:

1. Кандидоза на лигавиците

Орофарингеална кандидоза – обичайната доза е 50 mg веднъж дневно в продължение на 7-14 дни. Лечението обичайно не превишава 14 дни освен при тежко имунокомпрометирани пациенти.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-11851/14.11.05

685/08.11.05



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, например езофагит, неинвазивни бронхопулмонарни инфекции, кандидурия, мукокутарна кандидоза например, обичайна ефективна доза е 50 mg дневно, давани в рамките на 14-30 дни.

При необичайно упорити случаи на лигавична кандидозна инфекция, дозата може да се увеличи на 100 mg дневно.

2. При системна кандидоза, включваща кандидемия, десеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандидозна инфекция – инфекции на перитонеума, ендокарда, белия дроб, уроинфекции, обичайната доза е 400mg през първия ден, последвани от 200mg дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата може да се увеличи на 400mg дневно. Продължителността на лечение се базира на клиничния отговор.

3а. При криптококов менингит и криптококова инфекция на други органи, обичайната доза 400mg през първия ден, последвани от 200mg - 400mg веднъж дневно. Продължителността на лечение при криптококови инфекции зависи от клиничното и микологично повлияване, но обикновено е с поне 6-8 седмична продължителност при криптококовия менингит.

3б. Превантивно срещу рецидивите на криптококовия менингит при пациенти със СПИН, след като пациентът е преминал пълна първична терапия, Flucanazole разтвор за инфузия може да се прилага неопределено време при дневна доза от 100 - 200mg.

4. 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. Flucanazole 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 за профилактика на микотични инфекции при имунокомпрометирани пациенти, при които се смята, че има риск вследствие на неутропения след химиотерапия с цитостатици или лъчетерапия.

Деца

Както при възрастните, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичния отговор на терапията. Flucanazole се прилага като единична дневна доза всеки ден. При деца с увредена бъбречна функция дневната доза се редуцира според указанията, дадени за възрастни и степента на бъбречно увреждане, (виж дозиране при "Пациенти с увредена бъбречна функция").

Деца на възраст над 4 седмици

Препоръчителната дневна доза при кандидоза на лигавиците е 3 mg/kg. 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.

При деца не трябва да се надвишава максималната еднократна дневна доза, определена за възрастни. При деца не бива да се превишава дневна доза от 400mg.

Деца на 4-седмична възраст и по-малки

Новородените отделят flucanazole бавно през първите две седмици след раждането, поради което трябва да се прилага същата доза mg/kg, както при по-големите деца на всеки 72 часа. По времена 3 и 4 седмици след раждането, същата дозировка трябва да се прилага на всеки 48 часа.

При деца на възраст 2 седмици не трябва да се превишава максималната доза от 12mg/kg на всеки 72 часа, а при деца на възраст между 3 и 4 седмици - дозировка от 12mg/kg на всеки 48 часа.

За да се улесни измерването на дози под 10mg, flucanazole разтвор за инфузия трябва да се прилага само при деца в болнична обстановка, като се използва перорална суспензия или разтвор за инфузия 50mg/5ml, в зависимост от клиничното състояние на детето. Трябва да се използват съответните



консумативи при прилагането на суспензията, а веднъж приготвена тя не бива да се разрежда допълнително.

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

Flucanazole се екскретира основно непроменен в урината. При еднократна доза не се налагат корекции. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, които приемат многократни дози flucanazole разтвор за инфузия, 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 (без диализа)	50%
Редовна диализа	100% след всяка диализа

Съвместимост на разтвора за интравенозна инфузия с други разтвори

Въпреки, че не е необходимо допълнително разреждане на flucanazole разтвор за инфузия е съвместим със следните прилагани течности:

- разтвор на декстроза 20%
- разтвор на Ringer
- разтвор на Hartmann
- разтвор на калиев хлорид в декстроза
- разтвор на натриев бикарбонат 4.2%
- разтвор на натриев хлорид 0.9%

Flucanazole разтвор за инфузия може да се прилага, през вече съществуваща линия за инфузия, с някой от горепосочените разтвори, като няма посочени специфични несъвместимости. Въпреки това, смесването му с други лекарствени продукти преди инфузия не се препоръчва.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Flucanazole разтвор за инфузия е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към него или сходни азолови производни, както и към някои от помощните вещества на разтвора. Съвместното приложение на terfenadine или cisapride е противопоказано при пациенти, получаващи Флуконазол. (виж също 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

При някои пациенти, особено онези с тежко съпътстващо заболяване като СПИН и рак, по време на лечение с flucanazole са били наблюдавани отклонения в хематологичните, чернодробните, бъбречните и други биохимични функционални изследвания, но клиничното значение и връзката с терапията са несигурни. Много рядко при пациенти, починали с тежко съпътстващо заболяване, получавали многократни дози flucanazole 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; като отклоненията обикновено са били обратими след прекратяване на лечението с лекарството. Тъй като установяването на връзка с flucanazole не може да се изключи пациенти, при които има отклонения от нормалните резултати при изследване на чернодробната функция по време на терапията, следва да се мониторира, за да се избегне по-сериозно чернодробно увреждане. Приложението на



fluconazole трябва да се прекрати, ако по време на лечение с него се появят клинични признаци и симптоми на развиващо се чернодробно заболяване. По време на лечение с Fluconazole 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 fluconazole за повърхностна микоза, се получи обрив, свързан с приема на лекарствения продукт, 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 приложението се спира, ако се развият булозни лезии или еритема мултиформе. В редки случаи, както при другите азоли, е била докладвана анафилаксия. Fluconazole трябва да се прилага внимателно при пациенти с потенциални проаритмогенни състояния.

4.5 ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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

Rifampicin

Съвместното приложение на fluconazole и rifampicin води до 25% намаляване на площта под кривата "концентрация- време" и 20% скъсяване на полуживота на Флуконазол. В такъв случай да се има пред вид увеличаване на дозата на Флуконазол.

Hydrochlorothiazide

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

Антикоагуланти

В проучване на лекарствени взаимодействия, fluconazole е увеличил протромбиновото време (12%) след приложение на warfarin при здрави индивиди. Постмаркетинговият 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 протромбиново време при пациенти, получаващи Флуконазол, съвместно с warfarin.

Протромбиновото време при пациенти, получаващи кумаринов тип антикоагуланти следва да се проследява внимателно.

Бензодиазепини (краткосрочно действащи)

След перорално приложение на midazolam, fluconazole води до съществено увеличаване на концентрацията на midazolam и психомоторните ефекти. Този ефект върху midazolam е позиявен след перорално приложение на Флуконазол, отколкото ако последния се прилага интравенозно. Ако при пациенти, лекувани с fluconazole, се наложи приложение на бензодиазепини, следва да се има предвид намаляване на дозата на бензодиазепина, както и мониториране на пациента.

Сулфонилурейни лекарства

Fluconazole е показал способността да удължава плазмения полуживот на съвместно приложените перорални сулфонилурейни (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide) у здрави доброволци. Fluconazole и перорални сулфонилурейни лекарства могат да се прилагат съвместно при пациенти с диабет, но следва да се има предвид възможността за възникване на хипогликемия.

Phenytoin



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

Орални 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 fluconazole в такива дози не се очаква да повлияе ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

Ендогенни стероиди

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

Theophylline

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

Terfenadine

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

Cisapride

Докладвани са случаи на ефекти от страна на сърцето, включително torsades de pointes при пациенти, на които съвместно се дава fluconazole и cisapride. В повечето от тези случаи пациентите са се оказвали предразположени към аритмии или са имали сериозно съпътстващо заболяване, като поради това връзката между докладваните реакции и евентуалното лекарствено взаимодействие между fluconazole и cisapride не е ясна. Съвместното приложение на fluconazole и cisapride е противопоказано, (виж също 4.3. "Противопоказания").

Zidovudine



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

Rifabutin

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

Tacrolimus

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

Приложението на fluconazole при пациенти, приемащи astemizole или други лекарства, метаболизирани 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 съвместно приложение с fluconazole. Пациентите да се подложат на внимателно наблюдение.

Проучвания на лекарствени взаимодействия са показали, че когато fluconazole се употребява перорално с храна, cimetidine, антиациди или последващо след обща иридиация при трансплантация на костен мозък, не възниква клинично значимо повлияване на абсорбцията на fluconazole .

Лекарите трябва да са наясно, че не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти, но такива взаимодействия могат да възникнат.

4.6 БРЕМЕНОСТ И КЪРМЕНЕ

Употреба по време на бременност

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 fluconazole (400-800mg дневно). Връзката между fluconazole и тези случаи не е ясна. Приложението на fluconazole по време на бременност трябва да се избягва с изключение на случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата от лечението с fluconazole значително превишава възможния риск за плода.

Употреба по време на кърмене

Поради това, че fluconazole 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 fluconazole показва, че лечението с него не оказва никакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Fluconazole като цяло се понася добре. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и свързани с fluconazole, са:

Централна и периферна нервна система:

Главоболие

Дерматологични:

Обрив

Гастро-интестинални:

Абдоминална болка, диария, флатуленция, гадене. При някои пациенти, особено онези със сериозни съпътстващи заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с fluconazole и сродни агенти са били наблюдавани промени в бъбречните и хематологичните функционални показатели и абнормни стойности на чернодробните показатели, но клиничното значение и връзка с лечението не е ясна (виж 4.4).

Чернодробни / билиарни:

Хепатотоксичност, включваща редки случаи с фатален изход, повишена алкална фосфатаза, повишен билирубин, увеличени SGOT, SGPT.

В допълнение, следните нежелани реакции са възниквали в постмаркетинговия период:

Централна и периферна нервна система:

Замаяност, гърчове.

Дерматологични:

Алопеция, екسفолитивни кожни промени, включващи синдром на Stevens- Johnson и токсична епидермална некролиза.

Гастро-интестинални:

Диспепсия, повръщане.

Хематопоетична и лимфна система:

Левкопения, включваща неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Имунологични реакции:

Анафилаксия (включваща ангиоедем, оток на лицето, пруритус, уртикария)

Чернодробни/ билиарни:

Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница.

Метаболитни / хранителни:

Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия.

Други:

Промени във вкуса.

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Съществуват данни за случаи на предозирание с fluconazole. В един от тях 42 годишен пациент, инфектиран със СПИН е получил халюцинации и е показал параноидно поведение след известно поглъщане на 8200 mg fluconazole, непотвърдено от неговия лекар. Пациентът е бил приет в болница и състоянието му е било подоброено в рамките на 48 часа.

В случай на предозирание, поддържащо и симптоматично лечение и, ако е необходимо, стомашен лаваж, може да се окажат достатъчни.

Поради това, че fluconazole се екскретира в голямо количество чрез урината, форсираната диуреза евентуално ще повиши степента на елиминиране. Тричасова хемодиализа понижава плазмените нива с около 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: J02AC 01



Fluconazole е синтетичен бензотриазолов антимиотичен лекарствен продукт, високоспецифичен инхибитор на гъбичните ензими, необходими за синтеза на ергостерол.

Fluconazole показва слаба фармакологична активност по време на голям брой проучвания при животни. Установени са удължаване на времето за заспиване с пентобарбитон при мишки (р.о.), както и повишено средно артериално налягане, левокамерно кръвно налягане и увеличена сърдечна честота при анестезирани котки (i.v.). Установено е още и инхибиране на овариалната ароматаза при плъхове след прилагане на високи дози fluconazole.

Както перорално приложението, така и интравенозно приложението fluconazole е показал активност при редица животински модели на микотични инфекции. Демонстрирана е активност срещу опортюнистични микози, като напр. инфекции с причинител *Candida spp.*, включително системна кандидоза при имунокомпрометирани животни; инфекции с причинител *Cryptococcus neoformans*, включително вътречерепни инфекции; инфекции, причинени от *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.* Fluconazole е показал активност и при животински модели на ендемични микози, включително инфекции с *Blastomyces dermatitides*; *Coccidioides immitis*, включително вътречерепни инфекции, както и при инфекции, причинени от *Histoplasma capsulatum* при нормални животни и при такива с потиснат имунитет.

Съобщава се за случаи на суперинфекция с *Candida spp.*, различни от *C. Albicans*, на които е присъща липса на чувствителност към fluconazole (напр. *Candida krusei*). В тези случаи може да се наложи прилагане на алтернативна антимиотична терапия.

Fluconazole показва висока специфичност към гъбичните CYP-450 зависими ензими. Fluconazole, приложен в дозировка 50 mg дневно в продължение на 28 дни не повлиява плазмените концентрации на testosterone при мъже, нито концентрациите на стероидните хормони при жени в детородна възраст. Fluconazole в дозировка 200-400 mg дневно не оказва клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива, нито върху АСТН-стимулирания отговор при здрави мъже доброволци. Проучвания на взаимодействията с antiрyгiне показват, че еднократна или многократни дози fluconazole 50 mg не са повлияли метаболизма му.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Свързването с плазмените протеини с Fluconazole е слабо (11-12%). Fluconazole добре прониква във всички изследвани телесни течности. Нивата на fluconazole в слюнката и храчките са подобни на плазмените нива (0.8l/kg).

Абсорбция:

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.

Разпределение:

Fluconazole добре прониква във всички изследвани телесни течности. Нивата на fluconazole в слюнката и храчките са подобни на плазмените нива. При пациенти с микотичен менингит, нивата на fluconazole в ЦНС са приблизително 80% от съответните плазмени нива. Той се разпределя добре в тялото и има добро проникване в церебро-спиналните и преритоналните течности. Концентрацията на fluconazole в церебро-спиналните течности, слюнката, храчките и вагиналните течности и е приблизително съизмерима с плазмените концентрации. Високи концентрации на fluconazole в кожата, надвишаващи плазмените концентрации, се достигат в stratum corneum, епидермис-дерма и потта. Съотношения 0.5 -0.8 на разпределение в тъканите спрямо плазмата се наблюдават в интраокуларните течности, черния дроб, далака, белия дроб, бъбреците, мозъка и мускулите. Fluconazole се натрупва в stratum corneum.

Биотрансформация и екскреция

Няма доказателства за циркулация на метаболити. Основният път на екскреция е чрез бъбреците като приблизително 80% от приложената доза се излъчва в непроменен вид в урината. Клийрънсът на fluconazole е пропорционален на креатининивият клирънс.



Полуживот

Полуживотът на елиминиране е около 30 часа при нормална функция, като наблюдаваният диапазон на вариране е от 20 до 50 часа. При нарушения в бъбречните функции (креатининов клирънс <20ml/min) той е от 98 до 125 часа.

Фармакокинетика при деца:

При деца са били докладвани следните фармакокинетични данни:

Изследвана възраст	Доза (mg/kg)	Полуелиминиране (h)	AUC (µg.h/ml)
11 дни- 11 месеца	единична i.v. 3 mg/kg	23	110.1
5 години- 15 години	многократна i.v. 2 mg/kg	17.4	67.4
5 години- 15 години	многократна i.v. 4 mg/kg	15.2	139.1
5 години- 15 години	многократна i.v. 8 mg/kg	17.6	196.7

При недоносени новородени (гестационна възраст около 28 седмици), на всеки трети ден за максимум от 5 дни интравенозно са прилагани по 6 mg/kg fluconazole, докато недоносените новородени са оставали в отделението 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 (µg.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); първия ден, повишава се с времето със средно 1184 (варира 510-2130) на 7 ден и 1328 (варира 1040-1680) на 13 ден.

Коригираният клирънс съобразно телесното тегло не се влияе от възрастта при посочените изследвания. Средният докладван телесен клирънс при възрастни е 0.23 ml/min/kg.

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 инхибиране синтеза на естрогена при плъхове и може да е резултат от известните ефекти на намаления естроген върху бременността, органогенезата и раждането.

Карциногенеза:

Fluconazole не е показал данни за карциногенен потенциал при мишки и плъхове, лекувани перорално 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:

Fluconazole 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 fluconazole) и *in vitro* (човешки лимфоцити, подложени на fluconazole 1000 µg/ml) не са дали хромозомни мутации.

Увреждане на фертилността:

Fluconazole 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 перорално. 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 слабо 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 flucanazole. Подобна хормонална промяна при жени, лекувани с flucanazole не е наблюдавана.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

ЕКСОМАКС® разтвор за инфузия е стерилен воден разтвор, доведен до изотоничен с натриев хлорид.

Помощни вещества:

Sodium chloride	BP	0.9%
Water for injections	BP	q.s. to 50 ml, q.s. to 100ml, q.s. to 200 ml

6.2 ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са наблюдавани специфични несъвместимости.

6.3 СРОК НА ГОДНОСТ

2 години (24 месеца от датата на производство).

6.4 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30° С в картонената опаковка!

Да се пази от светлина!

Да не се замразява!

6.5 ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Flucanazole разтвор за инфузия се опакова в безцветни стъклени бутилки (USP Type I) по 50 ml, 100 ml или 200 ml, затворена със запушалка от бромбутилова гума, алуминиева обкатка и предпазна капачка от пластмаса.

6.6 ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Да не се замразява! Готовият разтвор за инфузия не съдържа консерванти.

Разтворът е за еднократна употреба.

След употреба останалите количества от разтвора за инфузия трябва да се изхвърлят, като се спазват общоприетите специални правила при изхвърляне на неизползваната част от лекарствения продукт. Да не се използва разтвори на лекарствения продукт с нарушена опаковка, при установено изтичане на разтвора или ако разтворът не е бистър или съдържа видими частици!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CLARIS LIFESCIENCES LIMITED

Chacharwadi – Vasana, Ahmedabad

GUJARAT SATE

INDIA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март, 2004 г.

