

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### FLUCONAZOLE ACTAVIS ФЛУКОНАЗОЛ АКТАВИС

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fluconazole Actavis 50 mg capsules, hard

Флуконазол Актавис 50 mg капсули, твърди

Fluconazole Actavis 100 mg capsules, hard

Флуконазол Актавис 100 mg капсули, твърди

Fluconazole Actavis 150 mg capsules, hard

Флуконазол Актавис 150 mg капсули, твърди

Fluconazole Actavis 200 mg capsules, hard

Флуконазол Актавис 200 mg капсули, твърди

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>1-3483-6,13</u> <u>11.08</u>
Одобрено: <u>25/28.10.08</u>

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една капсула :

Една капсула Fluconazole Actavis 50 mg съдържа : Флуконазол /fluconazole/ 50 mg

Една капсула Fluconazole Actavis 100 mg съдържа : Флуконазол /fluconazole/ 100 mg

Една капсула Fluconazole Actavis 150 mg съдържа : Флуконазол /fluconazole/ 150 mg

Една капсула Fluconazole Actavis 200 mg съдържа : Флуконазол /fluconazole/ 200 mg

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества вж т. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Описание

Fluconazole Actavis 50 mg – твърди желатинови капсули с тяло с бял цвят и бледо синьо капаче

Fluconazole Actavis 100 mg - твърди желатинови капсули с тяло с бял цвят и светло синьо капаче

Fluconazole Actavis 150 mg - твърди желатинови капсули с тяло с бял цвят и бяло капаче

Fluconazole Actavis 200 mg - твърди желатинови капсули с тяло с бял цвят и синьо капаче

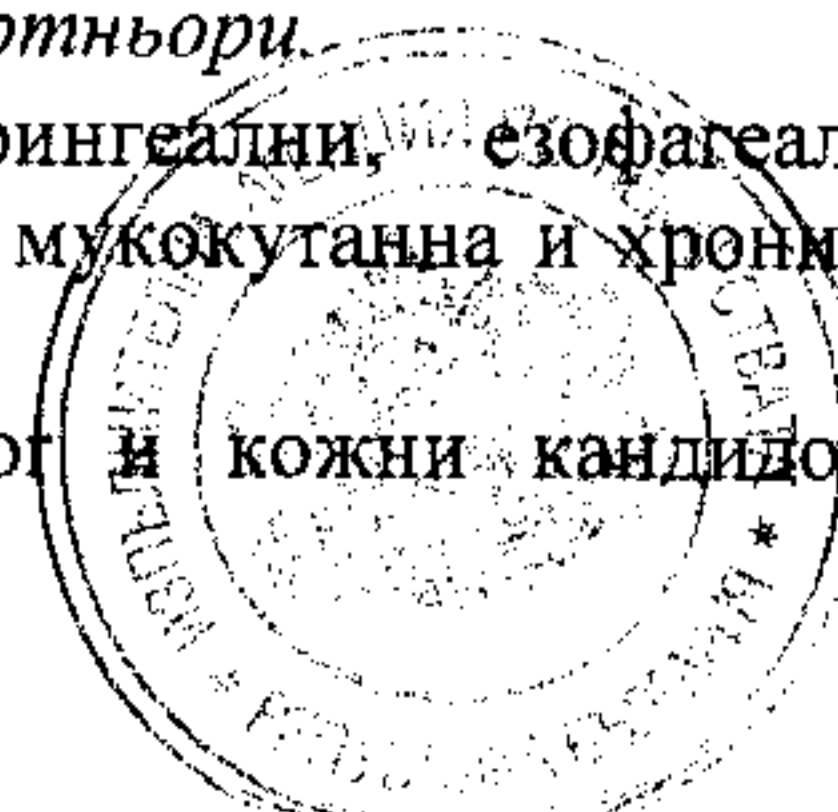
#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

Лечението с fluconazole може да започне преди получаване на резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания. В случай, че е необходимо, след получаване на тези резултати терапията може съответно да се промени.

Fluconazole Actavis се прилага за лечение на следните състояния:

- Генитална кандидоза. Остра или рекурентна вагинална кандидоза. Кандидозен баланит. Трябва да се обсъди лечението и на двамата партньори.
- Кандидоза на лигавиците. Това включва орофарингеални, езофагеални, неинвазивни бронхопулмонални инфекции; кандидурия, мукокутанна и хронична орална атрофична кандидоза.
- Tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor и кожни кандидозни инфекции.



- Системни кандидози, включително кандидемия, дисеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандидозна инфекция. Това включва инфекции на перитонеума, ендокарда, белодробните и пикочните пътища. Кандидозни инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, такива в интензивни отделения или на цитотоксична или имunosупресивна терапия.
- Криптококоза, вкл. криптококов менингит и инфекции с друга локализация (белодробна, кожна). Прилага се при пациенти със СПИН, органна трансплантация или други случаи на имunosупресия. Fluconazole Actavis може да се прилага като поддържаща терапия за профилактика на рецидив на криптококова болест при пациенти със СПИН.
- За профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с риск от неутропения след цитотоксична химиотерапия или лъчева терапия, *вкл. пациенти с костно-мозъчна трансплантация.*

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Fluconazole Actavis се приема през устата.

Дневната доза на продукта се определя въз основа на вида и тежестта на гъбичната инфекция. Повечето случаи на вагинална кандидоза се повлияват от еднократна доза. Лечението на тези видове инфекции, изискващи многократни дози трябва да продължи докато клиничните показатели и лабораторните тестове покажат отминаване на активната гъбична инфекция. Неадекватно лечение може да доведе до рецидив на активната инфекция. Пациенти със СПИН и криптококов менингит обикновено изискват поддържаща терапия за избягване на рецидиви.

#### **Възрастни**

- Кандидозен вагинит или баланит - 150mg еднократно през устата.
- Кандидоза на лигавиците

Орофарингеална кандидоза – 200 mg дневно първия ден и 100mg дневно следващите дни. Лечението не трябва да превишава 14 дни, с изключение на имунокомпрометирани пациенти в тежко състояние.

За атрофична орална кандидоза, свързана със зъбни протези – обичайна доза 50mg веднъж дневно за 14 дни, приемани едновременно с прилагане на локални антисептични средства.

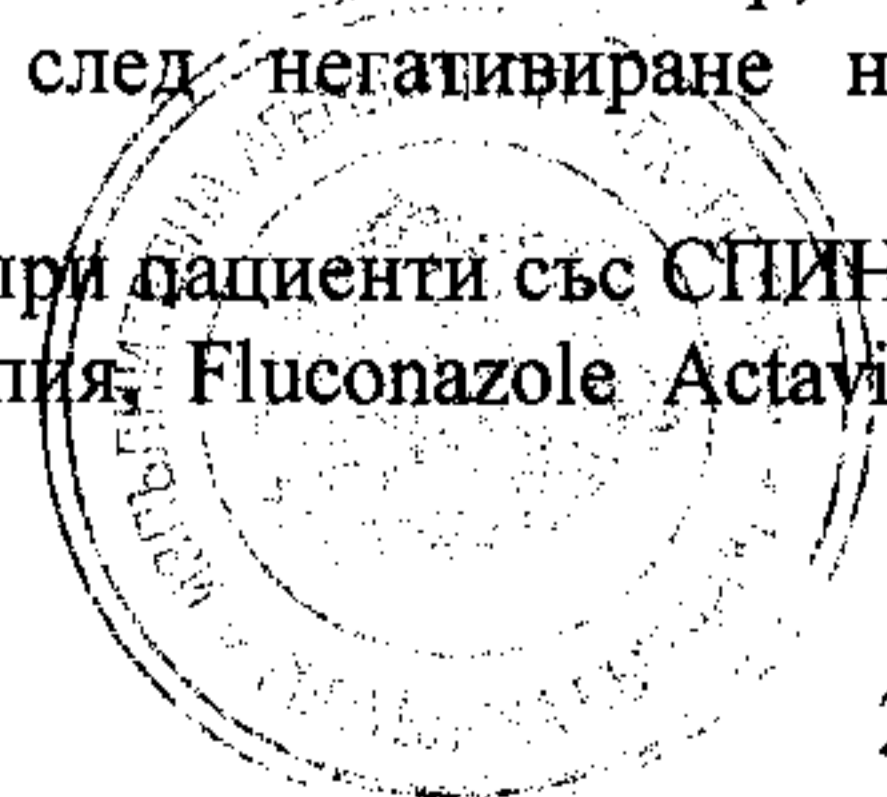
При други кандидозни инфекции на лигавиците с изключение на генитална кандидоза, като езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, мукокутанна кандидоза обичайната доза е 200mg първия ден и 100 mg дневно следващите дни.

- За tinea pedis, corporis, cruris, versicolor и кожни кандидозни инфекции препоръчаната доза е 50mg веднъж дневно. Продължителността на лечението обикновено е 2 до 4 седмици, но tinea pedis може да изисква лечение до 6 седмици. *Продължителността не трябва да превишава 6 седмици.*

- За кандидемия, дисеминирана кандидоза и други инвазивни кандидозни инфекции обичайната доза е 400mg първия ден, последвано от 200mg дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата може да се повиши до 400mg дневно. Продължителността на лечението се определя от клиничния отговор.

- При криптококов менингит и криптококови инфекции с друга локализация обичайната доза е 400mg първи ден, последвано от 200mg - 400mg веднъж дневно. Продължителността на лечението зависи от клиничния и микологичен отговор, но обикновено се препоръчва 10-12 седмично лечение след ~~негативиране~~ на посевките на ликвор при криптококов менингит.

- За профилактика на рецидиви от криптококов менингит при пациенти със СПИН, след като пациентът получи пълен курс първична терапия, Fluconazole Actavis може да се прилага неограничено в доза от 100 - 200mg.



- За профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с риск от неутропения след цитотоксична терапия или лъчева терапия, дозата трябва да е 50 до 400mg веднъж дневно, в зависимост от риска за пациента от развитие на гъбична инфекция. *За пациенти с висок риск от системни инфекции, като тези, при които се очаква да имат тежка и продължителна неутропения като при костно-мозъчна трансплантация, препоръчаната доза е 400mg веднъж дневно.* Приемът на Fluconazole Actavis трябва да започне няколко дни преди очакваното начало на неутропенията и да продължи 7 дни след като броят на неутрофилите се повиши над 1000 клетки на mm<sup>3</sup>.

#### **Деца**

Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Fluconazole Actavis се приема като единична дневна доза всеки ден.

#### **Деца над 4 години**

Препоръчаната доза Fluconazole Actavis за кандидоза на лигавиците е 3mg/kg дневно. Натоварваща доза от 6mg/kg се прилага първия ден за по-бързо достигане на равновесни концентрации.

За лечение на системни кандидози и криптококови инфекции, препоръчаната доза е 6-12mg/kg дневно в зависимост от тежестта на заболяването.

За профилактика на гъбични инфекции у имунокомпрометирани пациенти с риск от неутропения след цитотоксична терапия и лъчева терапия, дозата трябва да бъде 3-12mg/kg дневно, в зависимост от степента и продължителността на индуцираната неутропения.

Максималната доза при деца не трябва да превишава 400mg дневно.

Съществуват ограничени данни за приложението на продукта при генитална кандидоза при деца под 16 години. Приложението на продукта не се препоръчва, освен ако лечението е абсолютно необходимо и няма други алтернативни продукти за приложение.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

При липса на доказателства за бъбречно увреждане трябва да се прилага нормалната доза. При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 50ml/min) дозата трябва да се промени, както е посочено по-долу.

#### **Пациенти с увредена бъбречна функция**

Fluconazole се екскретира непроменен предимно в урината. Не се изисква промяна при еднократна доза. При пациенти с увредена бъбречна функция (вкл. деца), които ще приемат продукта многократно, нормалната препоръчвана доза (според индикациите) трябва да се приложи в ден 1, последвано от дневна доза според следната таблица:

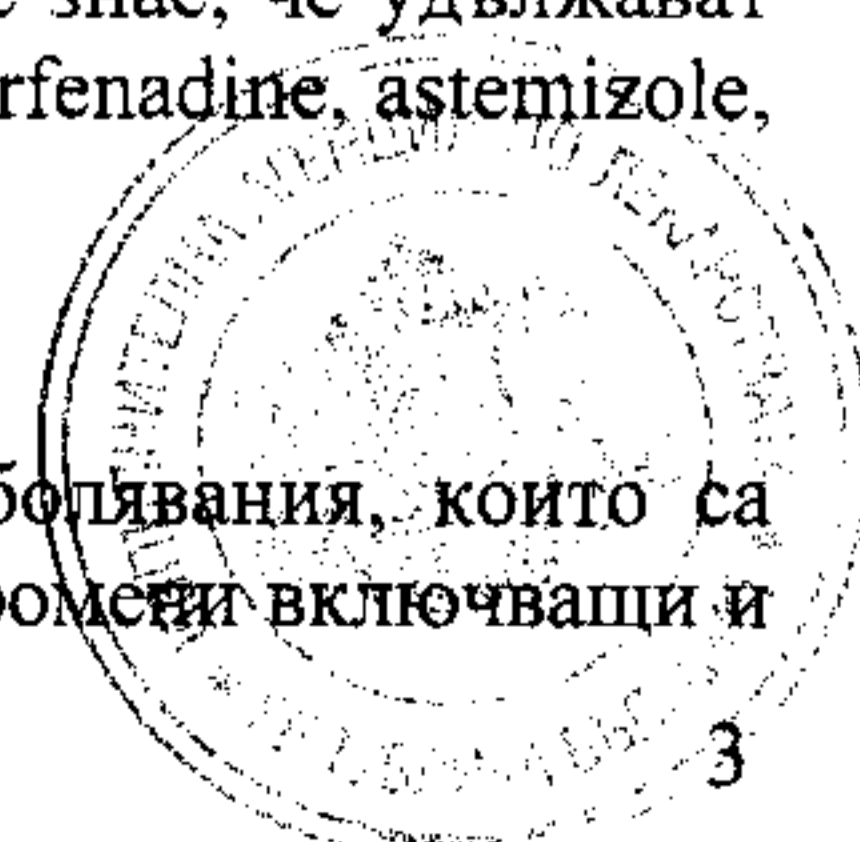
<b>Креатининов клирънс (ml/min)</b>	<b>Процент от препоръчаната доза</b>
>50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Редовна диализа	100% след всяка диализа

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към fluconazole или към някое от помощните вещества, както и към други азоли.
- Едновременната употреба с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала и се метаболизират от CYP3A4, като cisapride, terfenadine, astemizole, pimozone и quinidine (виж т. 4.5).

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Много рядко, при починали пациенти със сериозни предходни заболявания, които са получавали големи дози fluconazole, са наблюдавани послесмъртно промени включващи и



чернодробна некроза. Тези пациенти са получавали едновременно и други лекарства, някои от тях потенциално хепатотоксични и/или са имали предходни заболявания, които са могли да предизвикат чернодробна некроза.

В случаите на хепатотоксичност не е установена очевидна връзка с дозата на продукта, продължителността на лечението, пола и възрастта на пациента. Наблюдаваните промени в повечето случаи са показали обратно развитие след прекратяване на терапията с fluconazole.

Тъй като причинно-следствена връзка с fluconazole не може да бъде изключена, пациентите, които развиват промени в чернодробната функция трябва да се наблюдават за развитие на по-сериозно чернодробно увреждане. Лечението с продукта трябва да бъде прекратено ако се развият клиничните симптоми на чернодробно увреждане по време на приема.

Някои азоли, вкл. fluconazole, се свързват с удължаване на QT интервала на ЕКГ. По тази причина fluconazole трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с потенциален риск от аритмии като:

- вродено или придобито документирано удължаване на QT интервала;
- клинично значима брадикардия;
- съществуваща симптоматична аритмия или тежка сърдечна недостатъчност;
- електролитни нарушения, особено хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- едновременно приемане на лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като например антиаритмичните продукти от клас IA и III.

Много рядко пациентите могат да развият ексфолиативна кожна реакция, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза по време на лечението с fluconazole. Пациентите със СПИН са склонни към развитие на тежки кожни реакции към много лекарства. Ако се появи обрив при пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, който се прецени, че е причинен от fluconazole, лечението с продукта трябва да се прекрати. Ако при пациенти с инвазивни/системни микози се появят обриви, необходимо е наблюдение и прекъсване на лечението ако се развият булозни лезии или erythema multiforme.

В редки случаи, както и при други азоли, се докладва анафилаксия.

Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Дозата на fluconazole трябва да бъде редуцирана, когато креатининовият клирънс е под 50 ml/min (виж т. 4.2).

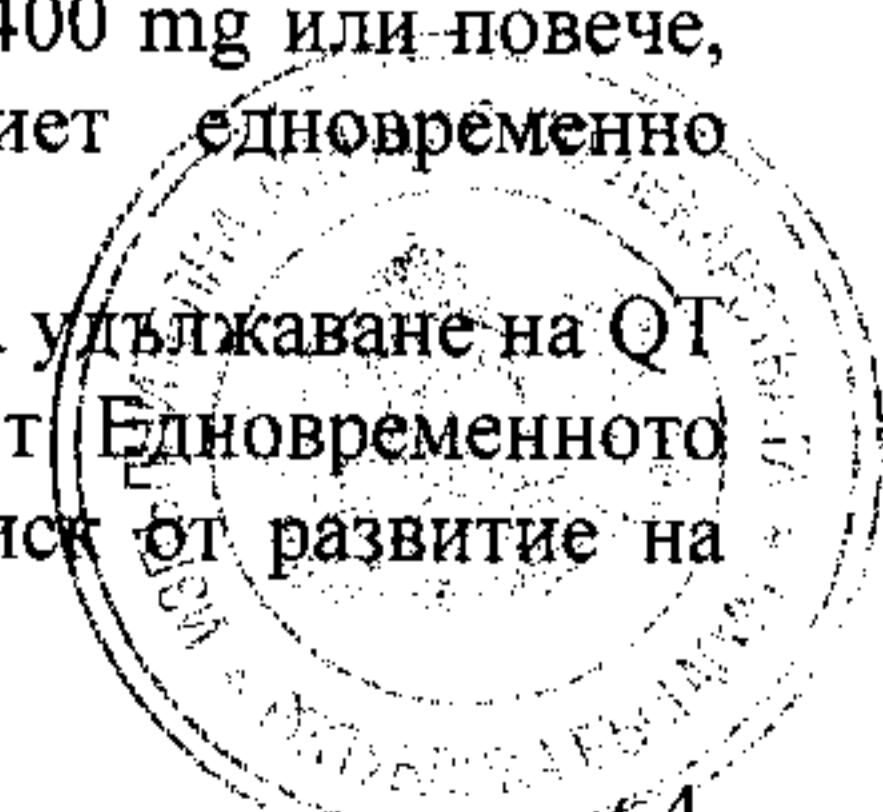
#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

Следните комбинации са противопоказни:

*Cisapride* (CYP3A4 субстрат): Тази комбинация е противопоказна, поради риск от удължаване на QT-интервала и ритъмни нарушения от тип torsades de pointes;

*Terfenadine* (400 mg или повече, CYP3A4 субстрат): Поради случаи на сериозни сърдечни аритмии, явяващи се вторично след удължаване на QTc-интервала при пациенти получаващи азоли в комбинация с terfenadine, са проведени редица изследвания за проучване на това взаимодействие. В едно проучване с използване на 200 mg fluconazole дневно, не е установено удължаване на QTc-интервала. В друго проучване с прилагане на 400 mg и 800 mg fluconazole дневно е установено, че дневни дози от 400 mg или повече, сигнификантно повишават плазмените нива на terfenadine, приет едновременно fluconazole.

*Astemizole*, приложен в дози по-високи от препоръчаните, предизвиква удължаване на QT интервала, тежка камерна аритмия, torsades de pointes и сърдечен арест. Едновременното приложение на astemizole и fluconazole е противопоказно, поради риск от развитие на сериозни, потенциално фатални сърдечни ефекти.



### Лекарствени продукти, повлияващи метаболизма на fluconazole

*Hydrochlorothiazide*: В изследвания на фармакокинетични взаимодействия при здрави доброволци, които са приемали едновременно fluconazole и многократни дози от hydrochlorothiazide, плазмените концентрации на fluconazole са се повишили с 40%.

*Rifampicin* (CYP450 индуктор): Едновременната употреба на fluconazole и rifampicin предизвиква 25% редуция на AUC и 20% намаляване на полуживота на fluconazole, което налага повишаване на дозата на fluconazole при комбинирана терапия.

*Didanosine*: Въпреки че при съвместно използване с fluconazole се наблюдава малък ефект върху фармакокинетиката и ефикасността на didanosine, необходимо е мониториране ефекта на fluconazole. Препоръчително е употребата на fluconazole да предшества тази на didanosine.

### Влияние на fluconazole върху метаболизма на други лекарствени продукти

Fluconazole е силен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Освен посочените по-долу наблюдавани/документирани взаимодействия, има риск от повишаване на плазмената концентрация на други лекарствени продукти, метаболизиращи се от CYP2C9 или CYP3A4 (напр. ерго-алкалоиди, quinidine), когато се прилагат заедно с fluconazole. Поради това е необходима внимателна преценка и мониториране на пациентите, при които се прилагат тези комбинации. Ефектът е възможно да продължи до 4-5 дни след спиране на лечението с fluconazole, поради продължителния му полуживот.

*HMG-CoA редуктазни инхибитори* (CYP2C9 или CYP3A4 субстрати): Рискът от миопатия или рабдомиолиза нараства при назначаване на азолови антимиотици едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори като atorvastatin, simvastatin и fluvastatin.

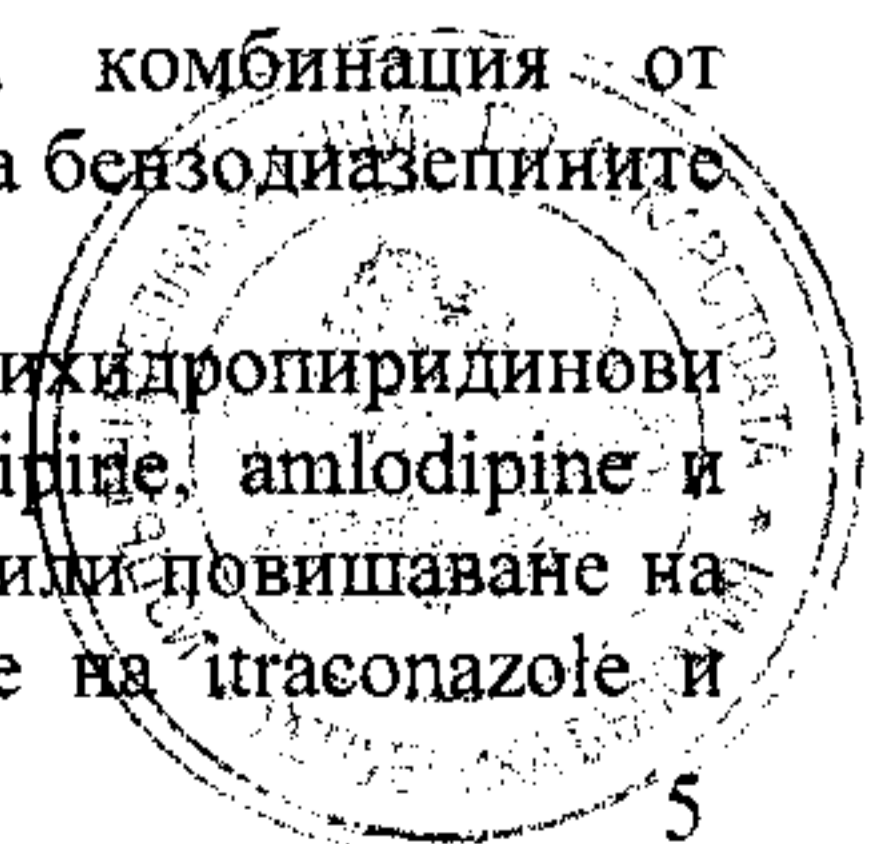
До 200% нарастване на площта под кривата (AUC) на fluvastatin може да се установи като резултат от взаимодействието между fluvastatin и fluconazole. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на fluconazole и *Антикоагуланти* (CYP2C9 субстрат): Назначаване на лечение с fluconazole при пациенти, получаващи warfarin може да удължи протромбиновото време двойно. Има съобщения за наблюдавано кървене (при контузия, кървене от носа, от гастро-интестиналния тракт, кръв в урината и изпражненията) при употреба на азолови антимиотици, което е свързано с удълженото протромбиново време при пациенти, лекувани едновременно с warfarin. Протромбиновото време трябва да се мониторира много внимателно при пациенти получаващи едновременно fluconazole и кумаринови антикоагуланти.

*Phenytoin* (CYP2C9 субстрат и силен CYP450 индуктор): Приемът на 200 mg fluconazole заедно с phenytoin 250 mg интравенозно, повишава AUC на phenytoin с 75 % и  $C_{max}$  с 128 %. Ако трябва да се прилагат и двата продукта едновременно, концентрацията на phenytoin трябва да се контролира, като се променя дозата, за да се осигурят нетоксични плазмени концентрации.

*Alfentanil* (CYP3A4 субстрат): Едновременното приложение на fluconazole 400 mg и alfentanil 20 µg/kg интравенозно при здрави доброволци повишава двойно AUC на alfentanil и намалява неговия клирънс с 55 %, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. При използване на тази лекарствена комбинация е уместно дозата да се адаптира.

*Benzodiazepines* (CYP3A4 субстрат): При съвместна употреба на fluconazole 400 mg и midazolam 7.5 mg перорално се повишават 3.7 пъти AUC на midazolam и 2.2 пъти неговия полуживот, а също и психомоторните ефекти. Fluconazole 100 mg дневно и triazolam 0.25 mg повишават AUC на triazolam и неговия полуживот съответно 2.5 пъти и 1.8 пъти с потенциране и удължаване на ефектите. При използване на комбинация от бензодиазепини и fluconazole е препоръчително да се намалят дозите на бензодиазепините и пациентите да се проследяват стриктно.

*Блокери на калциевите канали* (CYP3A4): Отнася се за някои дихидропиридинови антагонисти на калциевите канали, като nifedipine, isradipine, nicardipine, amlodipine и felodipine. Има публикувани наблюдения за значим периферен оток и/или повишаване на серумните концентрации на калциевите антагонисти при използване на itraconazole и



felodipine, isradipine или nifedipine. Тези взаимодействия се срещат и при другите триазолови антимиотични агенти. Препоръчително е редуциране на дозата на калциевите антагонисти.

*Sulphonyl urea (CYP2C9):* Установено е, че fluconazole удължава плазмения полуживот на сулфонилурейните продукти (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide) при здрави доброволци. Fluconazole и оралните сулфонил урейни деривати могат да се използват едновременно при диабетици, но пациентите трябва да се информират относно възможността за настъпване на хипогликемия.

*Перорални контрацептиви:* Две фармакокинетични студии представят комбинация на орален контрацептив и многократно дозиране на fluconazole. 50 mg fluconazole не оказват влияние върху концентрациите на хормоните, но 200 mg дневно повишават AUC на ethinyloestradiol и levonorgestrel с 40 % и 24 %, респективно. Малко вероятно е fluconazole в тези дози да повлияе ефекта на пероралните контрацептиви.

*Amitriptyline:* Докладвани са няколко случая, които описват повишаване на плазмените концентрации на amitriptyline и признаци на трициклична токсичност, когато продуктите са използвани едновременно. Прилагането на fluconazole с nortriptyline, активен метаболит на amitriptyline, води до повишаване нивата на nortriptyline. Поради съществуващия риск от амитриптилинова токсичност е необходимо да се мониторира амитриптилиновите нива и при необходимост дозата да се адаптира.

*Celecoxib:* Клинични проучвания са показали 2 пъти повишаване на плазмената концентрация на celecoxib, когато е приложен едновременно с 200 mg fluconazole. Тези взаимодействия вероятно са резултат от инхибиране на цитохром P450 2C9-медирания метаболизъм на celecoxib. Препоръчително е да се намалят дозите на celecoxib, при пациенти, приемащи едновременно и fluconazole.

*Losartan:* Поради инхибирането на CYP2C9 от fluconazole, има намалено превръщане на losartan до активни метаболити (E-3174), които са отговорни за ангиотензин II рецепторния антагонизъм, наблюдаващо се при терапия с losartan. Пациентите трябва да се проследяват продължително по отношение на контрола на тяхната хипертония.

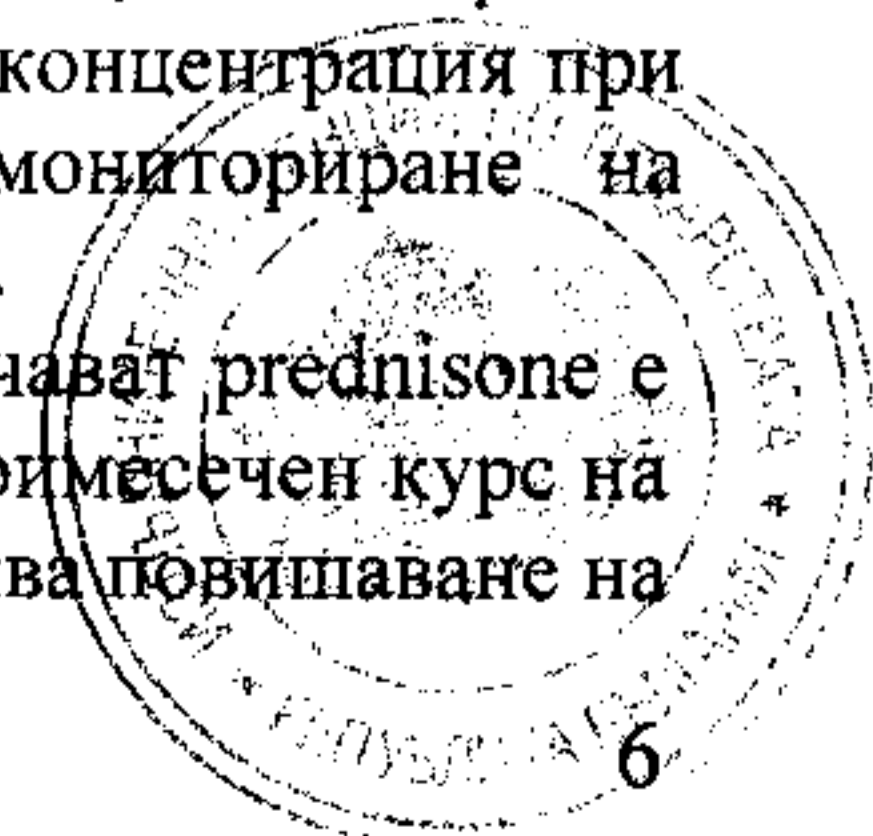
*Theophylline:* При плацебо контролирано проучване относно взаимодействията, приемът на fluconazole 200 mg за 14 дни води до 18 % понижаване на средния плазмен клирънс на теофилина. Пациентите, лекувани с високи дози theophylline или които са изложени на повишен риск от теофилинова токсичност, трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост да се коригира дозата на theophylline.

*Trimetrexate:* Лекарствени продукти като fluconazole, които инхибират P450 ензимната система, може да предизвикат взаимодействия, които повишават плазмената концентрация на trimetrexate. Ако не може да бъде избегнато едновременното прилагане на trimetrexate и fluconazole, трябва да се извършва внимателен контрол върху серумните нива на trimetrexate и за белези за токсичност на trimetrexate (супресия на костния мозък, нарушения във функциите на бъбреците и черния дроб, гастро-интестинални улцерации).

*Zidovudine:* Проучвания за взаимодействия показват повишаване на AUC на zidovudine приблизително с 20 % и 70 % съответно, при едновременната употреба с fluconazole 200 mg или 400 mg дневно, вероятно поради инхибиране на глюкуронирането. Пациентите, лекувани с тази комбинация, трябва да се проследяват относно страничните ефекти на zidovudine.

*Cyclosporin (CYP 3A4 субстрат):* Във фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречна трансплантация, 200 mg fluconazole дневно предизвиква бавно повишаване на плазмената концентрация на cyclosporin. В други проучвания обаче, многократно приемане на fluconazole 100 mg дневно не повлиява циклоспориновата концентрация при пациенти след костно мозъчна трансплантация. Необходимо е мониториране на плазмените нива на cyclosporin при едновременна употреба с fluconazole.

*Prednisone:* При пациенти с трансплантация на черен дроб, които получават prednisone е наблюдавано развитие на Адисонова криза, след като е бил прекратен тримесечен курс на прием на fluconazole. Прекъсването на терапията с fluconazole предизвиква повишаване на



активността на CYP3A4, което води до засилено разграждането на prednisone и бързо развитие на Адисонова криза. Пациентите, които продължително време са били на лечение с fluconazole и prednisone, трябва да се следят внимателно за развитие на признаци за адренална недостатъчност, при преустановяване приемът на fluconazole.

*Tacrolimus and sirolimus* (CYP3A4 субстрат): Едновременният прием на fluconazole и tacrolimus 0.15 mg/kg b.i.d. повишава C<sub>max</sub> 1.4 и 3.1 пъти, при дози на fluconazole от 100 mg и 200 mg съответно. Докладвана е бъбречна токсичност при пациенти с едновременна употреба на fluconazole и tacrolimus. Въпреки че не са провеждани проучвания относно fluconazole и sirolimus, препоръчва се мониториране нивата на sirolimus и при необходимост коригиране на дозата. Пациенти, които получават tacrolimus или sirolimus и fluconazole едновременно, трябва прецизно да се мониторират за нарастване токсичността на sirolimus (анемия, левкопения, тромбоцитопения, хипокалиемия, диария).

*Nevirapine*: Едновременният прием на nevirapine и fluconazole (в дози от 200 mg и 400 mg дневно) може да предизвика значително повишаване на плазмените нива на nevirapine, в сравнение със самостоятелния прием на nevirapine. Успоредният прием на двата лекарствени продукта при пациенти с напреднала HIV инфекция се понася добре. Имунологичният и вирусологичен отговор на лечението са благоприятни.

*Ibuprofen*: Намаляване дозата на ibuprofen трябва да се има в предвид при едновременна употреба с voriconazole или fluconazole, особено когато първоначалната доза на ibuprofen е висока.

#### Други видове взаимодействия

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала - докладвани са случаи, които показват, че fluconazole може да предизвика удължаване на QT интервала, в резултат на което се развиват сериозни аритмии. Пациенти, които приемат едновременно fluconazole и лекарства, удължаващи QT интервала трябва да се следят много внимателно, защото адитивните ефекти не са изключени.

*Amphotericin B*: Проучвания при животни *in vitro* и *in vivo* демонстрират антагонизъм между amphotericin B и азолови производни. Механизмът на действие на имидазолите е свързан с потискане на ергостероловата синтеза в клетъчната мембрана на гъбите. Amphotericin B оказва влияние върху свързването на стероидите в клетъчната мембрана и промените в мембрания пермеабилитет. Клиничният ефект от този антагонизъм все още не е известен. Подобен ефект може да се наблюдава и при комплекса amphotericin B и cholesteryl sulfate.

Проучванията не показват клинично значими промени в абсорбцията на fluconazole при перорален прием с храна, cimetidine, антиациди или след лъчетерапия на цялото тяло, поради трансплантация на костен мозък.

Въпреки липса на клинични проучвания за други лекарствени взаимодействия, такива могат да възникнат.

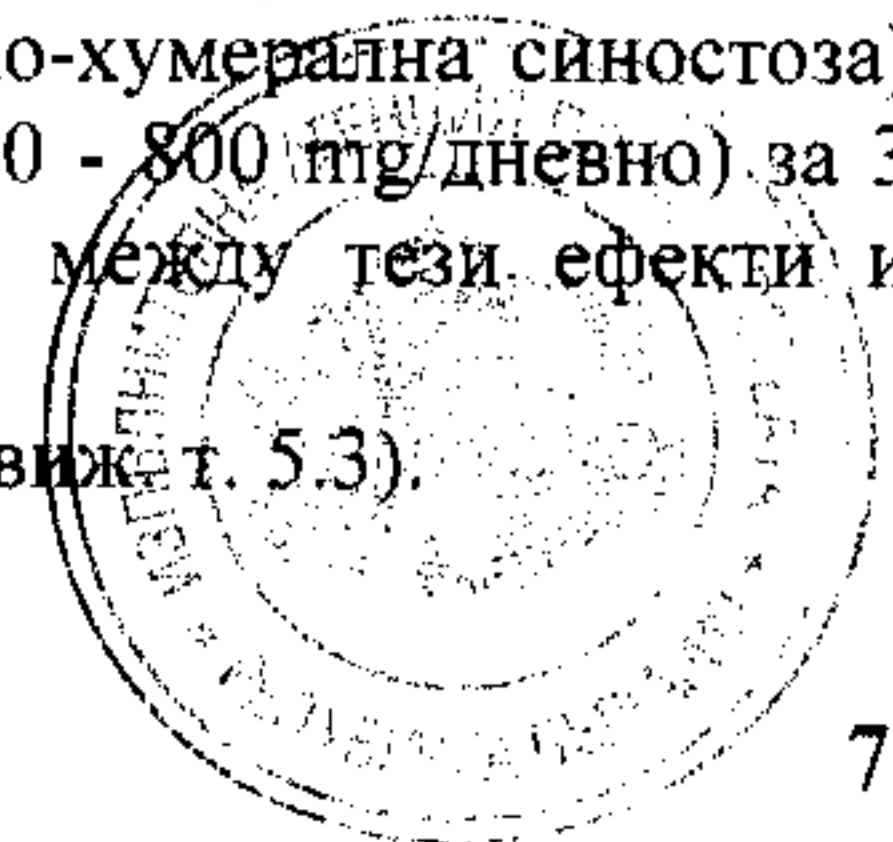
#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Данните от приложението при няколко стотин бременни жени на стандартни дози fluconazole (под 200 mg/дневно) по време на ранна бременност, не показват наличието на каквито и да е нежелани ефекти върху фетуса.

Има съобщения за множествени вродени аномалии (брахицефалия, ушна дисплазия, много голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани с високи дози fluconazole (400 - 800 mg/дневно) за 3 или повече месеца по повод на кокцидиоидомикоза. Връзката между тези ефекти и лечението с fluconazole не е ясна.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж т. 5.3).



Fluconazole в стандартни дози и краткотрайно приложение не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите на крайна необходимост. Fluconazole във високи дози и/или продължително приложение не трябва да се използва по време на бременност с изключение на случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции.

#### Кърмене

Fluconazole преминава в майчиното мляко, като достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да продължи след приложение на еднократна стандартна доза от 200 mg или по-малко. Не се препоръчва продължаване на кърменето след приложение на многократни дози или на високи дози от продукта.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fungolon не повлиява или повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, когато се шофира или работи с машини, трябва да се вземе под внимание, че е възможно да се появи замаяност и нарушаване на съзнанието.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клинични изследвания са наблюдавани следните, свързани с лечението нежелани клинични събития, при 4048 пациенти, третиран с fluconazole за 7 или повече дни.

Честота	Много чести	Чести	Не чести	Редки	Много редки
Нарушения на органен клас	$\geq 1/10$	$\geq 1/100, < 1/10$	$\geq 1/1000, < 1/100$	$\geq 1/10000, < 1/1000$	$< 1/10000$
Общи нарушения			Умора, физ. неразположение, астения, треска		
Нарушения на нервната система		Главоболие	Конвулсии, замайване, парестезии, тремор, световъртеж		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожен обрив	Сърбеж, повишена потливост	Ексфолиативни кожни нарушения (Stevens-Johnson syndrome)	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, коремни болки, диария	Анорексия, констипация, диспепсия, флатуленция, сухота в устата, променен вкус		
Нарушения на мускулно-скелетната система			Миалгия		
Психични нарушения			Безсъние, сомнолентност		
Херато-билиарни нарушения		Клинично значимо повишаване на ASAT, ALAT, AP	Холестаза, хепатоцелуларно увреждане, жълтеница, повишаване общия	Чернодробна некроза	





			билирубин		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия		
Нарушения на имунната система				Анафилаксия	

Нежелани клинични събития са съобщавани по-често при HIV-инфектирани пациенти (21%), в сравнение с не HIV-инфектирани пациенти (13%). И при двата типа пациенти, обаче характерът на нежеланите събития е бил подобен.

Допълнително, следните нежелани събития са установени при условия, при които причинно-следствената връзка не е сигурно установена (открити проучвания по време на постмаркетингов опит):

Честота	Много чести	Чести	Не чести	Редки	Много редки
Нарушения на органен клас	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ , $< 1/10$	$\geq 1/1000$ , $< 1/100$	$\geq 1/10000$ , $< 1/1000$	$< 1/10000$
Нарушения на нервната система				Припадъци	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Алоpecia	Ексфолиативни кожни нарушения (Stevens-Johnson syndrome, токсична епидермална некролиза)
Херато-билиарни нарушения				Чернодробна недостатъчност, хепатит, чернодробна некроза	
Нарушения на имунната система					Анафилаксия, ангиоедем, оток на лицето, сърбеж
Нарушения на кръвта и лимфната система				Левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения	
Нарушения на метаболизма и храненето				Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия	

#### 4.9. Предозиране

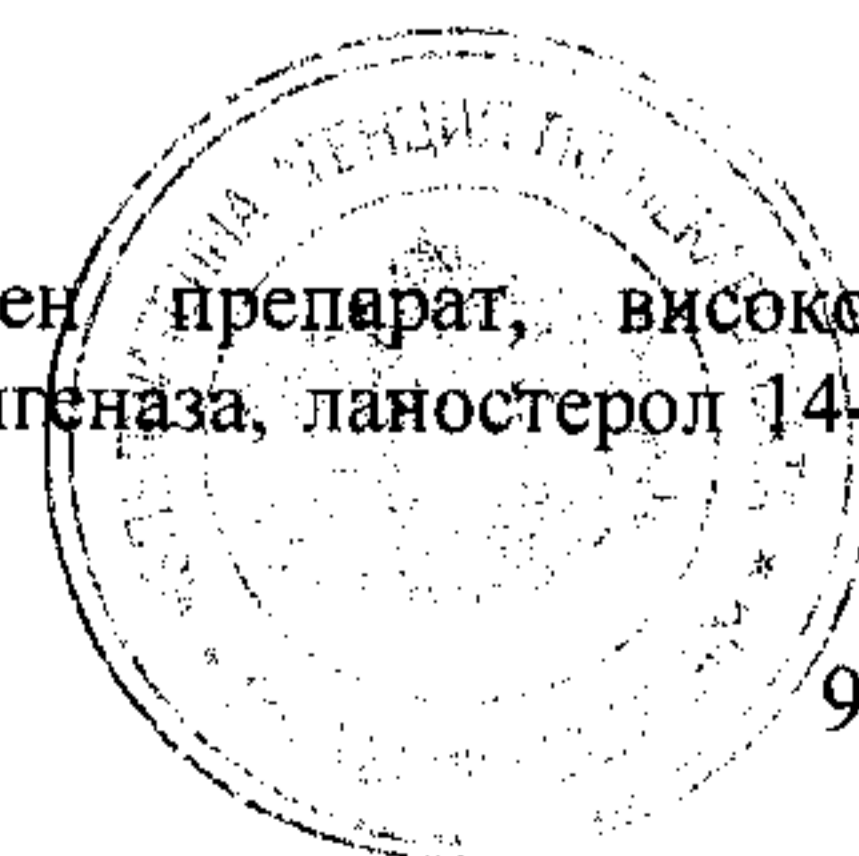
В случай на предозиране се прилагат симптоматично лечение и стомашни промивки. Fluconazole Actavis се отделя главно чрез урината, поради което форсираната диуреза вероятно ще ускори елиминирането му. Тричасова хемодиализа намалява нивата му в плазмата с приблизително 50 %.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

##### АТС код J02AC01

Fluconazole е орален синтетичен битриазолов антимикотичен препарат, високо специфичен инхибитор на свързаната с цитохром Р 450 монооксигеназа, ланостерол 14-алфа-деметилаза.



Fluconazole спира превръщането на ланостерола на гъбичната клетка в мембранен липид ергостерол. В резултат на това се увеличава пропускливостта на клетъчната мембрана и се потиска растежа и репликацията. Обратно на кетоконазол, Fluconazole е високо избирателен за цитохром Р 450 ензими на гъбичната клетка и не потиска тези ензими в органите на бозайници след еднократна перорална доза от 150 mg. В сравнение с останалите азоли като итраконазол, клотримазол, еконазол и кетоконазол, Fluconazole е най-слабият инхибитор на зависимите от цитохром Р 450 окислителни процеси в човешките чернодробни микрозомни. Фунгистатичното действие на Fluconazole обхваща *Cryptococcus neoformans* и *Candida* sp., *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. Резистентност спрямо Fluconazole се наблюдава много рядко.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение Fluconazole се разпределя непълно свързан в телесните тъкани и течности. Максималните плазмени концентрации на продукта са на 2-ия час след перорален прием на 150 mg и достигат 2.5 до 3.5 mg/l. Концентрациите на Fluconazole във вагиналният секрет са подобни на плазмените, постоянни стойности се постигат приблизително 8 часа след перорален прием и се поддържат на това ниво най-малко 24 часа.

Fluconazole притежава нисък афинитет спрямо плазмените протеини (свързване 11-12 %) и слабите промени в плазмените концентрации слабо променят фармакологичния или терапевтичен ефект на продукта. Биологичният полуживот на Fluconazole от плазмата е около 30 часа (20-50 часа) след перорален прием.

Плазмените концентрации на Fluconazole след перорален прием са приблизително 90 % от тези, получени след интравенозно приложение.

Резорбира се добре в стомаха при болни с нормална и намалена киселинност на стомашния сок и резорбцията не се повлиява от едновременен прием с храната.

Независимо от начина на приложение, дозата и продължителността на приемане концентрациите на Fluconazole в слюнката и храчките са еднакви или малко по-високи от тези в плазмата.

При болни с микозен менингит концентрациите на Fluconazole в цереброспиналната течност са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

При здрави лица Fluconazole се екскретира главно чрез бъбреците като 80 % от приложената доза се излъчва в непроменен вид в урината и 11 % като метаболити. Фармакокинетиката на Fluconazole се влияе съществено от бъбречната функция, като съществува обратно пропорционална зависимост между времето на полуелиминиране и креатининовия клирънс. След 3-часова хемодиализа плазмените концентрации на Fluconazole се понижават с около 50 %.

Fluconazole не повлиява неблагоприятно имунния отговор и може да се прилага при болни с имунен дефицит.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### 5.3.1. Токсичност

#### Остра токсичност

Острата токсичност (LD<sub>50</sub>) на Fluconazole е проучена върху два вида опитни животни - бели мишки CD-1 и бели плъхове Sprague Dawley след еднократен перорален прием. Данните от проведените токсикологични експерименти охарактеризират Fluconazole като ниско токсичен антифунгален агент. Не е установена смъртност у мъжките и женски индивиди след еднократно орално прилагане в дози до 1000 mg/kg.т.м.

Интоксикацията на мишки и плъхове след перорално третиране с Fluconazole във високи дози (1g/kg.т.м.) се изразява в намалена реактивност, забавяне на дишането, саливация,

лакримация, загуба на ориентировъчния рефлекс. Леталитетът настъпва от 1.5 часа до 3 дни от апликацията, често предхождан от клонични конвулсии.

### **Субакутна и хронична токсичност**

Проведени са токсикологични изследвания на мишки и плъхове в условия на субакутна (4-седмична) и хронична (6-месечна) токсичност.

След 4-седмично перорално прилагане на Fluconazole на плъхове в дози 20, 50, 100 и 400 mg/kg т.м./дневно е установено слабо повишение на стойностите на трансминазите при мъжки и женски плъхове, третирани с по-високите дози (100 и 400 mg/kg т.м.), намаляване на триглицеридите и холестерола у мъжките плъхове при дози 100 и 400 mg/kg т.м. и редуциране стойностите на хлоридите при мъжки и женски плъхове, третирани с доза 400 mg/kg т.м.

Хистологични изменения са установени само в черния дроб, изразени в хепатоцелуларна хипертрофия и мастна дегенерация у двата пола от доза 400 mg/kg т.м. и у женските плъхове при по-ниските дози (50 и 100 mg/kg т.м.) Установено е увеличение на относителното тегло на черния дроб, бъбреци и надбъбреци у плъхове, третирани с дози 100 и 400 mg/kg т.м. и намаление на относителното тегло на утеруса от всички дози на третиране. След 4-седмично и 26-седмично перорално третиране на мишки CD-1 в дневни дози 5, 10 и 20 mg/kg т.м. и кучета "Бигъл" с дневни дози 2.5, 7.5 и 30 mg/kg т.м. са установени слаби и обратими хистологични промени в черния дроб на мишките, третирани с 10 и 20 mg/kg т.м., леко повишение стойностите на трансминазите, слабо увеличение на цитохром P450 и слаба пролиферация на ендотелния ретикулум при мишки и кучета.

### **5.3.2. Репродуктивност**

Fluconazole, прилаган перорално в дневни дози 5, 10 и 20 mg/kg т.м. не оказва ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове, наддаване на тегло на майките, продължителността на бременност, раждаемостта и неонаталната преживяемост. Установена е слабо повишена ембрионална смъртност от доза 20 mg/kg т.м.

### **5.3.3. Мутагенност и тератогенност**

Резултатите от проведените тестове за мутагенен потенциал (генна мутация и хромозомна аберация) са отрицателни. Няма данни за тератогенен ефект и малформации у фетуси на плъхове и зайци, чиито майки са получавали Fluconazole в дози 5, 25 и 125 mg/kg т.м. и 5, 10 и 20 mg/kg т.м. респ.

Наблюдавана е известна фетотоксичност - бъбречни вариации (разширение на бъбречното легенче) при плъхове, третирани с 125 mg/kg т.м. и допълнителни лумбални ребра от доза 25 и 125 mg/kg т.м., но този феномен е класифициран като анатомична вариация, а не като малформация у плъховете. Установено е увеличение на относителното тегло на плацентата при бременни плъхове от всички дози на третиране.

У зайци, третирани с Fluconazole с дневни дози 10 и 20 mg/kg т.м. е установена токсичност у майката със значимо редуциране наддаването на тегло.

Няма данни за лекарствосвързан ефект върху ембрионалната смъртност, телесната маса на фетусите или наличие на тератогенни ефекти и малформации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза, монохидратна

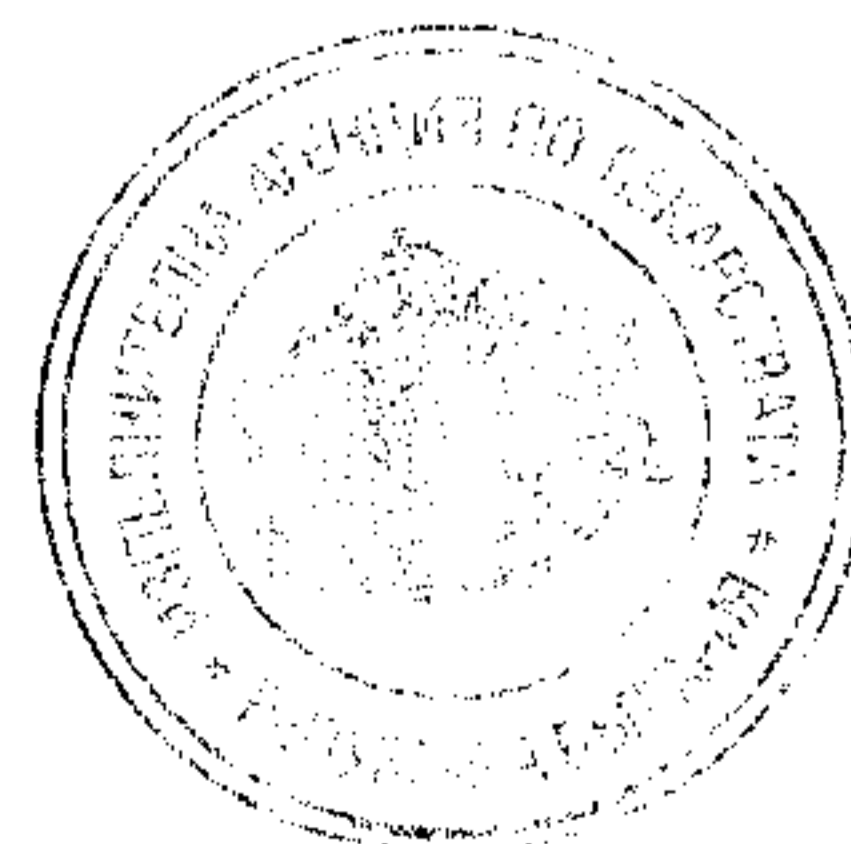
Прежелатинизирано нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни данни за несъвместимости.



### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

При температура под 25°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

*Fluconazole Actavis 50 mg капсули, твърди*

7 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

8 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

10 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 3 блистера в картонена кутия

*Fluconazole Actavis 100 mg капсули*

8 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

2 блистера в картонена кутия

*Fluconazole Actavis 150 mg капсули, твърди*

1 капсула в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

2 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

4 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

1 капсула в блистер PVC/Alu фолио, 4 блистера в картонена кутия

*Fluconazole Actavis 200 mg капсули*

7 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 1 блистер в картонена кутия

10 капсули в блистер PVC/Alu фолио, 2 блистера в картонена кутия, 3 блистера в картонена кутия

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД

ул. “Атанас Дуков” N 29

1407 София

България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ П-7858/25.07.2003

№ П-7859/25.07.2003

№ П-7856/25.07.2003

№ П-7861/25.07.2003

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

Рег. № 20030542/25.07.2003

Рег. № 20030543/25.07.2003

Рег. № 20030544/25.07.2003

Рег. № 20030545/25.07.2003

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008 г.

