

INSTRUCȚIUNE PENTRU ADMINISTRARE

Mycosyst®

capsule 50 mg, 100 mg, 150 mg;

soluție perfuzabilă

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova pentru Mycosyst® capsule 50 mg: Nr. 8414 din 26.11.2004

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova pentru Mycosyst® capsule 100 mg: Nr. 8415 din 26.11.2004

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova pentru Mycosyst® capsule 150 mg: Nr. 8416 din 26.11.2004

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova pentru Mycosyst® soluție perfuzabilă 200 mg/100 ml: Nr. 8417 din 26.11.2004

Codul ATC: J02A C01

Mycosyst® este un preparat antimicotic cu acțiune sistemică, care reprezintă prin structura sa chimică un bistriazol. Preparatul își exercită acțiunea prin inhibiția specifică a biosintezei ergosterolului, necesar pentru structurarea membranei celulare fungice.

Fluconazol este preparat antimicotic cu spectru larg de acțiune. Este efectiv în infecțiile sistemice produse de diverse specii de *Candida* și *Cryptococcus neoformans*. Penetreză bariera hematoencefalică și datorită acestui fapt se utilizează cu succes în tratamentul infecțiilor meningocerebrale.

Este efectiv în afecțiunile produse de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (inclusiv infecțiile meningocerebrale), precum și în infecțiile cu dermatofiți (*Microsporum* și *Trichophyton*).

Farmacocinetica este aceeași în cazul administrării orale și intravenoase.

La administrarea per os preparatul se absoarbe aproape complet din tractul digestiv, biodisponibilitatea la voluntari sănătoși constituie aproximativ 90%.

Concentrația plasmatică maximală se apreciază peste 1-2 ore după administrarea per os, timpul de înjumătățire este de aproximativ 30 ore. Absorbția medicamentului nu este influențată de consumul concomitent al produselor alimentare.

Concentrația plasmatică stabilă se atinge după 4-5 zile de administrare a unei doze unice zilnice. Administrarea unei doze de atac în prima zi de tratament, duble față de doza zilnică uzuală, permite obținerea concentrației plasmatice stabile din ziua a II-a de tratament.

Preparatul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 11-12%. Ușor penetrează în fluidele organismului. În meningitele fungice concentrația preparatului în LCR constituie aproximativ 80% din nivelul sau plasmatic.

La voluntari sănătoși concentrația fluconazolului în salivă și spută era analogică nivelului preparatului în plasmă. Preparatul se concentrează efectiv în toate straturile dermei, unde se obțin concentrații superioare celor plasmatică. Fluconazol se acumulează în stratul cornos al pielii. La administrarea fluconazolului 50 mg 1 dată pe zi, concentrația preparatului în stratul cornos la a 12-a zi de tratament a fost 73 μg/g, iar peste 7 zile de la finisarea tratamentului – 5,8 μg/g. La administrarea dozei de 150 mg 1 dată pe săptămână, concentrația fluconazolului în stratul cornos era de 23,4 μg/g la a 7-a zi, iar peste 7 zile de la administrarea dozei a II-a – 7,1 μg/g.

Peste 4 luni de tratament cu o doză de 150 mg 1 dată pe săptămână, concentrația fluconazolului în unghiile sănătoase a constituit 4,05 μg/g, iar în unghiile afectate – 1,8 μg/g. Fluconazol a fost determinat în unghii chiar și la 6 luni după finisarea terapiei.

Excreția preparatului este preponderent renală, aproximativ 80% din doză se elimină prin urină în formă nemodificată, iar 18% - sub formă de metaboliți.

Durata mare a timpului de înjumătățire plasmatică permite indicarea preparatului în doză unică pentru tratamentul candidozei vaginale și administrarea lui 1 dată pe zi sau 1 dată pe săptămână în cadrul curelor de tratament corespunzătoare altor indicații terapeutice. Fluconazol exercită acțiune specifică față de fermenții fungici dependenți de citocromul P450. Astfel, fluconazol nu modifică concentrația sanguină a testosteronului la bărbați și conținutul steroizilor la femeile de vârstă reproductivă, în cazul administrării a câte 50 mg pe zi.

Compoziția capsulelor

Substanța activă: 50 mg, 100 mg sau 150 mg fluconazol în fiecare capsulă;

Substanțele auxiliare: siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, talc, povidon, amidon de porumb, lactoză anhidră, dioxid de titan, gelatină, indigocarmină.

Compoziția soluției perfuzabile

Substanța activă: 2 mg fluconazol la 1 ml soluție perfuzabilă;

Substanțele auxiliare: clorură de sodiu, apă injectabilă;

PH-ul soluției perfuzabile: 5,0 – 7,0

Indicații terapeutice

Infecții sistemice:

Candidoză sistemică: candidemie, candidoză diseminată (afectare micotică a miocardului, organelor peritoneale, organelor respiratorii, tractului urogenital, ochilor).

Afecțiuni sistemice produse de *Cryptococcus*, cum ar fi micozele organelor respiratorii și tegumentelor (afectarea pielii și membranelor mucoase), inclusiv meningita criptococică.

Profilaxie:

Prevenirea recidivelor infecției criptococice la bolnavii cu SIDA. Prevenirea afecțiunilor micotice la bolnavii ce primesc citostatice și radioterapie.

Alte indicații:

În tratamentul bolnavilor cu transplant, supuși antibioticoterapiei și terapiei citostatice sau imunodepresante; pacienții care riscă să contacteze infecții cu *Candida* din alte cauze.

Candidoza membranelor mucoase: orofaringeană, infecții neinvazive bronhopulmonare și digestive, candidurie, candidoza cutaneomucoasă, candidoza cronică orală atrofică (candidoza asociată protezelor dentare).

Afecțiuni cutanate produse de fungii genului *Candida*.

Dermatomicoze rezistente la terapia topică, de exemplu tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris. Tratamentul tinea versicolor și onicomicozelor.

Micoze endemice: coccidiomicoze, paracoccidiomicoze, sporotricoză și histoplasmoză la bolnavii cu imunitate normală.

În tratamentul candidozei vaginale acută sau recidivante; cu scop profilactic în vederea prevenirii recidivelor de candidoză vaginală (3 sau mai multe epizoade anual); tratamentul balanitei candidozice.

Tratamentul poate fi instituit înainte de obținerea rezultatelor culturilor sau altor examinări de laborator. Dar ulterior tratamentul antiinfecțios trebuie corijat în corespundere cu datele acestor investigații.

Contraindicații

Contraindicație absolută: hipersensibilitate la substanța activă a preparatului sau față de alți derivați triazolici. Deoarece experiența utilizării medicamentului în sarcină este limitată, prescrierea preparatului în această situație se va face doar în caz de necesitate evidentă, după aprecierea corelației beneficiu/risc. Deoarece fluconazol posedă potențial embriotoxic, indicarea lui în sarcină se va face doar în infecții grave, ce prezintă pericol pentru viață.

Fluconazol se elimină prin laptele matern în concentrații echivalente celor plasmatice, de aceea e necesară întreruperea alimentației la sân pe parcursul tratamentului.

Doze

Doza nictemerală a preparatului depinde de caracterul și gravitatea infecției. Tratamentul trebuie continuat până la obținerea remisiei clinico-hematologice (cu excepția candidozei vaginale, care se tratează de regulă prin administrarea dozei unice 150 mg fluconazol). Întreruperea precoce a tratamentului condiționează apariția recidivelor. Meningita criptococică la bolnavii cu SIDA, precum și candidoza orofaringeană recurentă necesită, de obicei, tratament îndelungat.

Doze pentru adulți:

În candidemie, candidoză diseminată și alte candidoze invazive doza uzuală este de 400 mg în prima zi de tratament, apoi 200 mg pe zi. Doza nictemerală poate fi crescută până la 400 mg, în dependență de tabloul clinic. Durata tratamentului depinde de starea pacientului.

În meningita criptococică și alte infecții criptococice se indică 400 mg în prima zi de tratament, apoi câte 200-400 mg o dată pe zi. Durata curei de tratament depinde de răspunsul clinic și micologic, iar în meningita criptococică preparatul se administrează cel puțin 6-8 săptămâni.

Pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice la bolnavii cu SIDA, după finisarea tratamentului se vor indica 200 mg fluconazol pe zi pe o perioadă nelimitată.

În caz de candidoză orofaringeană doza nictemerală uzuală este 50-100 mg, durata tratamentului 7-14 zile. Bolnavii cu stări imunodeficitare se tratează timp mai îndelungat. Pacienții cu candidoză cronică orală atrofică sunt tratați cu 50 mg fluconazol pe zi, timp de 14 zile, în combinație cu măsuri antiseptice locale.

În alte candidoze ale membranelor mucoase, de exemplu esofagite, infecții bronhopulmonare neinvazive, candidurie, candidoze cutanate și ale mucoaselor etc., doza nictemerală uzuală este de 50-100 mg, administrată timp de 14-30 zile. În candidoze grave ale mucoaselor doza nictemerală poate fi majorată la 100 mg.

Pentru profilaxia recăderilor de candidoză la bolnavii cu imunitatea compromisă, preparatul se indică a câte 50-400 mg pe zi.

În tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, produse de dermatofiți, și candidoze cutanate se recomandă doza de 150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg pe zi. Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni, iar în tinea pedis – până la 6 săptămâni. Pentru tratamentul tinea versicolor sunt necesare 50 mg pe zi, timp de 2-4 săptămâni.

În onicomicoze doza recomandată este de 150 mg o dată pe săptămână. Tratamentul trebuie continuat până la înlocuirea completă a unghiei afectate. Pentru recreșterea unghiei sunt necesare 3-6 luni, iar pentru recreșterea unghiilor degetelor mari de la picioare – 6-12 luni. Viteza de creștere a unghiilor diferă, de exemplu la vârste înaintate ea scade.

În micoze endemice: paracoccidiomicoză, sporotricoză și histoplasmoză se indică 200-400 mg pe zi, timp de 1-2 ani. În coccidiomicoză dozele se stabilesc individual și tratamentul durează 1-2 ani.

Tratamentul candidozei vaginale acute se realizează prin administrarea dozei unice de 150 mg fluconazol per os.

În candidozele vaginale cronice, recidivante se practică cure repetate: 150 mg lunar timp de 4-12 luni. În unele cazuri poate fi necesară administrarea mai frecventă.

Balanita candidozică se tratează prin administrarea unei doze unice 150 mg per os.

Doze pentru copii:

Pentru copii, ca și la adulți, dozele și durata tratamentului se stabilesc individual, în dependență de răspunsul clinic și micologic. Fluconazol se administrează zilnic 1 dată pe zi. Doza nictemerală la copii nu trebuie să depășească doza nictemerală maximală pentru adulți.

În cazul candidozei mucoaselor se indică în prima zi de tratament 6 mg/kg/zi, apoi în zilele ce urmează – 3 mg/kg/zi.

În candidozele sistemice și criptococoze se recomandă doza de 6-12 mg/kg/zi, în dependență de gravitatea maladiei.

Profilaxie: pentru copiii cu imunitatea compromisă (în dependență de gradul neutropeniei) doza nictemerală constituie 3-12 mg/kg.

În cazul dereglării funcției renale e necesară reducerea dozelor pentru copii în corespundere cu recomandările pentru adulți.

Nou-născuți până la 4 săptămâni de viață:

În primele 2 săptămâni de viață preparatul se indică în aceleași doze ca și la copii mai mari (în mg/kg/zi), numai că aceste doze se administrează 1 dată la 3 zile sau la intervale de 72 ore, deoarece la nou-născuți fluconazolul se elimină mai greu din organism.

La vârsta de 3-4 săptămâni aceleași doze de preparat se indică 1 dată la 2 zile sau la intervale de 48 ore.

Administrarea la vârstnici:

Dacă funcția renală este normală, preparatul se indică în doze obișnuite. În cazul funcțiilor renale scăzute (clearance-ul creatininei <50 ml/min), doza preparatului trebuie redusă.

În insuficiență renală:

Dozele preparatului trebuie reduse în dependență de gravitatea insuficienței renale (a se vedea în explicațiile de mai jos). Dacă medicamentul este administrat în doză unică (de exemplu în candidoza vaginală), nu este necesară reducerea dozei. În tratament prelungit la bolnavii cu funcția renală diminuată se practică inițierea terapiei cu o doză de atac de 50-400 mg. Apoi e necesară ajustarea dozelor sau frecvenței administrării în corelație cu clearance-ul creatininei, după cum urmează:

Clearance-ul creatininei ml/min	Dozele preparatului
>50	Doza nictemerală uzuală 1 dată la 24 ore
11 - 50	Doza nictemerală uzuală 1 dată la 48 ore sau ½ din doza nictemerală uzuală 1 dată la 24 ore
Bolnavii dializați regulat	1 doză nictemerală uzuală după fiecare procedură de dializă

În dependență de starea pacientului, preparatul poate fi administrat per os sau în perfuzie intravenoasă (maximal 10 ml/min). Când se trece de la administrarea intravenoasă la administrarea per os sau invers, nu se recomandă modificarea dozei nictemerale. Doza nictemerală nu depinde de calea administrării. 100 ml soluție perfuzabilă conțin 200 mg fluconazol în soluție de clorură de sodiu 0,9%, care conține ioni Na⁺ și Cl⁻ a câte 15 mmol. Se va ține seama de aceasta la bolnavii care necesită restricție de sodiu și fluide.

Soluția perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții:

soluție glucoză 20%;

soluție Ringer;

soluție clorură de potasiu cu glucoză (compoziție: la 1000 ml apă injectabilă - 3,8 g clorură de potasiu, 33,75 g glucoză anhidră, 5 g acid clorhidric 0,1 N);

soluție bicarbonat de sodiu (compoziție: la 1000 ml apă injectabilă - 13 g bicarbonat de sodiu);

soluție izotonă clorură de sodiu.

Deși nu au fost descrise incompatibilități vădite, nu se recomandă de a amesteca preparatul cu alte soluții perfuzabile.

Reacții adverse

De regulă, Fluconazol este tolerat bine de către pacienți.

Cel mai des se întâlnesc reacții adverse gastro-intestinale: grețuri, vome, dureri în porțiunile inferioare ale abdomenului, meteorism, diaree. Cu o frecvență mai mică se întâlnesc erupțiile cutanate. La utilizarea fluconazolului a fost raportată cefalee.

În timpul tratamentului cu fluconazol la unii pacienți, preponderent la persoane cu maladii grave (de exemplu neoplazii, SIDA), a fost înregistrată afectarea organelor hematopoetice, rinichilor și ficatului, dar nu a fost demonstrată cert relația cauzală cu administrarea fluconazolului.

Reacțiile cutanate apar mai des la bolnavii cu imunodeficiențe dobândite. Aceste simptome au fost observate la bolnavii cu SIDA tratați cu fluconazol și alte medicamente, care provoacă reacții cutanate exfoliative. Dacă manifestările cutanate apar la un pacient, tratat în legătură cu o infecție fungică invazivă sau sistemică, se recomandă supravegherea atentă a bolnavului și sistarea preparatului în cazul apariției veziculelor cutanate sau a eritemului polimorf.

La bolnavii cu SIDA tratați cu fluconazol au fost observate convulsii, leucopenie, trombocitopenie, alopecie, dar, totuși, relația cauzală cu administrarea preparatului nu a fost stabilită.

Similar altor compuși triazolici, fluconazol poate produce rareori reacții anafilactice.

Interacțiuni medicamentoase

- *Anticoagulantele orale de tip cumarinic*

Poate fi observată prelungirea timpului protrombinic (cu 12%), de aceea e necesar controlul periodic al timpului protrombinic la pacienții care administrează anticoagulante orale.

- *Antidiabeticele orale derivați de sulfoniluree*

În terapia combinată, fluconazol prelungea timpul de înjumătățire a acestor preparate la voluntari sănătoși. Astfel devine posibilă apariția hipoglicemiei la administrarea simultană a acestor preparate.

- *Diureticele tiazide*

Hidroclortiazida a mărit nivelul plasmatic al fluconazolului cu 40% la voluntari sănătoși. Acest efect trebuie luat în considerație în cazul combinării acestor preparate.

- *Fenitoina*

Fluconazol crește substanțial nivelul plasmatic al fenitoinii, de aceea la administrarea concomitentă a acestor preparate devine necesar controlul concentrației plasmatice a fenitoinii.

- *Rifampicina*

Dacă fluconazol este administrat bolnavilor care urmează tratament îndelungat cu rifampicină, AUC pentru fluconazol scade cu 25%, iar timpul de înjumătățire – cu 20%. Din aceste considerente în astfel de situații e posibilă majorarea dozei fluconazolului.

- *Ciclosporina*

Fluconazol în doză zilnică de 100 mg nu a influențat nivelul plasmatic al ciclosporinei la bolnavii cu transplant medular. Alte date relatează că fluconazol, administrat în doză nictemerală de 200 mg bolnavilor cu transplant renal, a produs creșterea concentrației plasmatice a ciclosporinei. De aceea, în cazul utilizării simultane a ciclosporinei și fluconazolului, se recomandă monitoringul nivelurilor plasmatice de ciclosporină.

- *Teofilina*

La studierea placebo-controlată a interacțiunilor medicamentoase s-a constatat, că la administrarea fluconazolului 200 mg/zi timp de 14 zile, clearance-ul plasmatic al teofilinei s-a redus cu 18%. Acest fapt impune supravegherea atentă a pacienților tratați cu doze mari de teofilină și reducerea dozei teofilinei în cazul apariției efectelor toxice.

- *Contraceptivele orale*

Fluconazol, administrat la femei sănătoase în doză de 50 mg/zi, nu a influențat asupra nivelurilor plasmatice ale contraceptivelor orale combinate. Fluconazol 200 mg/zi a mărit valorile AUC pentru etinilestradiol și levonorgestrel cu 40 și 24% corespunzător. Rezultatele descrise permit de a presupune, că doza repetată de fluconazol nu influențează asupra eficacității contraceptivelor orale combinate.

- *Terfenadina*

Având în vedere faptul, că la administrarea terfenadinei în combinație cu alți compuși triazolici au fost semnalate aritmii cardiace severe, administrarea concomitentă a fluconazolului și terfenadinei se va efectua cu supraveghere medicală atentă.

- *Zidovudina*

Interacțiunea fluconazol – zidovudină se manifestă prin creșterea valorilor AUC pentru zidovudină cu 20-74%. De aceea, este necesar monitoringul concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei cu modificarea dozei la necesitate.

- *Antipirina (fenazona)*

Fluconazol în doză de 50 mg nu influențează metabolismul antipirinei.

Consumul alimentelor, administrarea antacidelor, cimetidinei, radioterapia la bolnavii cu transplant medular, nu modifică absorbția fluconazolului.

Alte studii ale interacțiunilor medicamentoase nu au fost efectuate, dar medicul trebuie să țină cont de posibilitatea interacțiunii fluconazolului cu alte preparate medicamentoase.

Atenționări

Tratamentul poate fi început înainte de obținerea rezultatelor micologice și altor examinări de laborator. Dar ulterior tratamentul antifungic trebuie corijat în corespundere cu datele acestor investigații.

Rareori pot surveni reacții anafilactice.

Bolnavii, la care a fost observată creșterea indicilor probelor hepatice în timpul tratamentului cu fluconazol, necesită examen medical minuțios, în vederea depistării posibilei maladii hepatice.

Cu toate că reacțiile hepatotoxice grave au apărut rar în timpul tratamentului cu fluconazol și nu a fost confirmat definitiv rolul preparatului în survenirea lor, e necesară sistarea fluconazolului dacă în timpul administrării lui apar simptome ce sugerează o afecțiune hepatică. Efectele hepatotoxice ale fluconazolului au fost de regulă reversibile – simptomele regresau după încetarea terapiei.

Dacă în timpul tratamentului cu fluconazol la bolnavii cu stări imunodepresive apar erupții cutanate, e necesară supravegherea medicală atentă. În cazul agravării reacției cutanate, preparatul trebuie sistat, deoarece este posibilă apariția sindromului Stevens-Johnson, necrolizei epidermică toxice, eritemului polimorf.

Supradozare

În cazul supradozării medicamentului se efectuează lavajul gastric și se instituie tratamentul simptomatic. Diureza forțată mărește eliminarea renală a preparatului. În caz de necesitate se recurge la hemodializă (în 3 ore concentrația plasmatică a preparatului scade cu 50%).

Condiții de păstrare

La temperaturi de 15-30 °C.

Prezentare

Capsule a câte 50 mg N7; capsule a câte 100 mg N28; capsule a câte 150 mg N1 sau N2.
Soluție perfuzabilă 2 mg/ml – 100 ml N1; soluție perfuzabilă 2 mg/ml – 100 ml N10.

Data ultimei verificări a textului

29 iulie 1999.

Producător

Gedeon Richter,
Budapesta, Ungaria