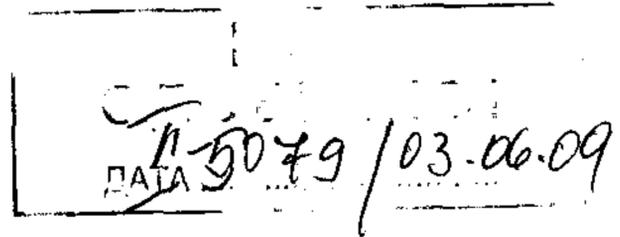


## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунголон 2 mg/ ml инфузионен разтвор

Fungolon 2 mg/ ml solution for infusion



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Fluconazole / флуконазол

1 ml инфузионен разтвор съдържа 2 mg Fluconazole

1 флакон 50 ml инфузионен разтвор съдържа 100 mg Fluconazole

1 флакон 100 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg Fluconazole

1 флакон 200 ml инфузионен разтвор съдържа 400 mg Fluconazole

1 флакон 50 ml инфузионен разтвор съдържа 175 mg натрий (като натриев хлорид)

1 флакон 100 ml инфузионен разтвор съдържа 350 mg натрий (като натриев хлорид)

1 флакон 200 ml инфузионен разтвор съдържа 700 mg натрий (като натриев хлорид)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

(бистър безцветен разтвор; pH = 5,0-7,5)

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Възрастни

Лечение на микози, причинени от дрожди (*Candida* и *Cryptococci*), по-специално:

а) системна кандидоза (включително дисеминирани дълбоки инфекции и перитонит)

б) повърхностна мукозна кандидоза, например

- тежка, особено рекурентна орофарингеална и езофагеална кандидоза, при която перорално приложение не е възможно

- тежка, неинвазивна бронхопулмонарна кандидоза (лигавиците на горните дихателни пътища), при която перорално приложение не е възможно

в) криптококов менингит . Имунокомпрометирани пациенти, например болни от СПИН или след органна трансплантация, също могат да бъдат лекувани.

г) профилактика срещу дълбоки инфекции с *Candida* ( по-специално *Candida albicans*) при пациенти с тежка или продължителна неутропения в резултата на трансплантация на костен мозък.

Трябва да се вземат под внимание официалните указания за правилната употреба на антимиотични средства. Преди започване на лечението трябва да се вземат проби за микробиологичен анализ, въз основа на който да се потвърди, че терапията е подходяща (виж точки 4.2 и 5.1).

При някои пациенти с тежък криптококов менингит, микологичният отговор по време на лечението с fluconazole може да бъде по-бавен отколкото при други лечения (виж точка 4.4).

#### Деца и юноши

Лечение на микози, причинени от дрожди (*Candida* и *Cryptococci*), по-специално:

а) системна кандидоза (включително дисеминирани дълбоки инфекции и перитонит)

б) повърхностна мукозна кандидоза, например

- тежка, особено рекурентна орофарингеална и езофагеална кандидоза, при която перорално приложение не е възможно



- тежка, неинвазивна бронхопулмонарна кандидоза (лигавиците на горните дихателни пътища), при която перорално приложение не е възможно

Трябва да се вземат под внимание официалните указания за правилната употреба на антимикотични средства. Преди започване на лечението трябва да се вземат проби за микробиологичен анализ, въз основа на които да се потвърди, че терапията е подходяща (виж точки 4.2 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с флуконазол трябва да започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции. Дозировката на Fungolon 2 mg/ml sol for inf. се определя в зависимост от вида и тежестта на инфекцията, чувствителността на патогенните причинители, както и от възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента. В зависимост от заболяването, лечението може да се прилага перорално или парентерално. Продължителността на лечението зависи от тежестта и клиничното прогресиране на заболяването.

Предлагат се лекарствени форми за перорално приложение и инфузионен разтвор за терапия. Когато лечението се сменя от интравенозно в перорално или обратно, не е необходимо да се променя дневната доза.

#### ВЪЗРАСТНИ

Виж таблица 1 за конкретни препоръки за дозировката.

#### ПАЦИЕНТИ В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

Ако няма данни за бъбречно увреждане, трябва да се използва обичайната доза за възрастни. Виж Таблица 1.

Таблица 1 – Указания за дозировката при възрастни, които се лекуват интравенозно  
Лечението с флуконазол трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции

Показание	Начална дневна доза (mg)	Следваща дневна доза (mg)	Препоръчвана продължителност на лечението	Допълнителни препоръки
Системна кандидоза: • кандидемия, дисеминирана кандидоза и други форми на инвазивна кандидозна инфекция	400 – 800	200 – 400	В зависимост от клиничния отговор	При определяне на дозата трябва да се вземе под внимание локалната резистентност спрямо флуконазол (вж т. 5.1) Ако чувствителността на патогена не е установена, за начало трябва да се приеме по-високата доза. В повечето случаи е за предпочитане натоварваща доза от 800 mg през първия ден, последвана от 400 дневно.
<u>Тежка мукозна кандидоза:</u> • орофарингеална кандидоза	100	100	7 до 14 дни	Да се използва само, когато перорално приложение не е възможно. В някои случаи може да се наложи употребата на дневна доза от 100 mg и лечението може да се проточи.
• други мукозни	100	100	14 до 30 дни	Продължителността на поддържащото лечение на СПИН трябва да се прецени спрямо



Candida инфекции (с изключение на генитална кандидоза)				повишения риск от резистентност на флуконазол.
<u>Лечение на криптококов менингит:</u> • начално лечение	400	200-400	Обикновено 6 до 8 седмици	Продължителността на лечението зависи от клиничния и микологичен отговор на пациента.
<u>Профилактика срещу дълбоки Candida инфекции:</u> • при пациенти с неутропения в резултат на трансплантация на костен мозък	400	400	Виж допълнителни указания	Лечението с флуконазол трябва да започне няколко дни преди очакваната проява на неутропетия, и да продължи седем дни след като броят на неутрофилите се увеличи над 1000 клетки на mm <sup>3</sup> .

### УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

Не се препоръчва употребата на Fungolon 2 mg/ml sol. for inf. при деца и юноши под 16 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2)

Това лекарство може да се използва при деца само, ако няма друга алтернатива за лечение. Виж Таблица 2 за конкретни препоръки при дозиране.

Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се определя от клиничния и микологичен отговор на пациента. За отбелязване е, че поради по-бавното елиминиране при новородени бебета, интервалите между приемите се увеличават.

Има съвсем малко фармакокинетични данни в подкрепа на тази дозировка при новородени бебета (виж точка 5.2).

**Таблица 2 – Указания за дозировката при деца, лекувани интравенозно**

Възрастова група	Показания	Препоръчвана доза	Допълнителни препоръки
<b>Новородени</b>	<b>Бележка:</b> Има съвсем малко фармакокинетични данни в подкрепа на тази дозировка при новородени бебета (виж точка 5.2).		
• 2 седмици или по-малко	Всички долупосочени показания	6 – 12 mg/kg на 72 часа	Максималната доза от 12 mg/kg на 72 ч. не трябва да се надхвърля при деца през първите две седмици от живота.
• 3 до 4 weeks	Всички долупосочени показания	6 – 12 mg/kg на 48 часа	При деца от 3 до 4 седмици, не трябва да се надвишава дозата от 12 mg/kg на 48 ч.
<b>Деца на четири седмици и повече</b>	<b>Бележка:</b> За деца на пет години или под тази възраст максималната дневна доза не трябва да надвишава 400 mg дневно.		
	• Системна кандидоза	6 – 12 mg/kg дневно	
	• Кандидоза на	3 mg/kg дневно	През първия ден може да се



Възрастова група	Показания	Препоръчвана доза	Допълнителни препоръки
	лигавиците		приложи натоварваща доза от 6 mg/kg за по-бързо достигане на равновесно състояние..

### ПАЦИЕНТИ (ВЪЗРАСТНИ И ДЕЦА) С УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Флуконазол се екскретира главно през бъбреците като непроменено лекарство.

При пациенти с увредена бъбречна функция, които са на терапия с многократно дозиране, може да се приложи препоръчаната начална натоварваща доза (виж Таблица 1). След натоварващата доза, дневната доза (в зависимост от показаниято) се определя според креатининовия клирънс както следва:

### **Таблица 3 – Необходими корекции в дозировката след началната доза при пациенти с увредена бъбречна функция**

(в зависимост от клиничното състояние може да се наложи допълнително коригиране на дозата)

Креатининов клирънс (ml/minute)	Процент на препоръчаната доза
> 50	нормален дозов режим (100%)
11 – 50	половината от обичайната дневна доза (50%)
пациенти на диализа	една доза след всяка диализа

Фармакокинетиката на флуконазол не е проучена при деца с бъбречна недостатъчност.

### ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Fluconazole трябва да се прилага с особено внимание е под стриктен надзор при пациенти с чернодробна недостатъчност (виж точка 4.4).

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, КОИТО НАЛАГАТ КОРИГИРАНЕ НА ДОЗАТА

Промени в дозироващите схеми, дадени в Таблица 1 до Таблица 3 може да се наложат, ако се предвижда едновременно лечение с rifampicin или hydrochlorothiazide.

Допълнителна информация има в точка 4.5.

#### Начин на употреба:

Скоростта на прилагане на разтвора не трябва да надвишава 10 ml/min.

При деца скоростта на интравенозната инфузия не трябва да надвишава 5 ml/min (10 mg/min).

За недоносени бебета времето за инфузия не трябва да бъде по-малко от 15 минути.

Fungolon 2 mg/ml sol. for inf.е съвместим със следните разтвори:

- а) глюкоза 20 %
- б) разтвор на Рингер
- в) лактатен разтвор на Рингер
- г) калиев хлорид в глюкоза
- е) натриев хидроген карбонат разтвор 4.2 %
- ж) натриев хлорид 0.9% разтвор



Fungolon 2 mg/ml sol. For inf. може да се прилага в инфузия с помощта на система за инфузия заедно с един от гореописаните разтвори.

Макар и да не са известни конкретни несъвместимости, Fungolon sol. for inf. 2 mg/ml не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в разтвор за инфузия.

### 4.3 Противопоказания

Fungolon 2 mg/ml sol. for inf. не трябва да се използва при пациенти с доказана свръхчувствителност към активното вещество Fluconazole или подобни азоли, или към някое от помощните вещества .

Fluconazole не трябва да се прилага едновременно с лекарства, които удължават QT интервала и които се метаболизират от CYP3A4, например cisapride, astemizole, terfenadine, pimozone и quinidine (виж точки 4.4 и 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има данни, че при някои пациенти с криптококов менингит микологичният отговор по време на лечение с флуконазол може да бъде по-бавен в сравнение с лечението с amphotericin B в комбинация с flucytosine. Това трябва да се има предвид при избор на лечение за пациенти с тежка форма на криптококов менингит.

При някои пациенти, особено при тези със сериозни основни заболявания, например СПИН и злокачествени заболявания, по време на лечението с Fluconazole са проследявани чернодробните, бъбречни и хематологични показатели, например левкоцитопения и тромбоцитопения. Съответните лабораторни стойности трябва стриктно да се следят.

#### Чернодробни ефекти

В редки случаи употребата на Fluconazole се съпътства от тежка чернодробна непоносимост (хепатотоксичност), включително и с фатален изход. Това засяга най-вече пациенти с тежко основно заболяване. Не е установена връзка с дневната доза, продължителността на терапията, или възраст и пол на пациентите. Хепатотоксичните ефекти обикновено са обратими при прекратяване на лечението с Fluconazole.

**Докато не разполагаме с повече опит, употребата на Fluconazole при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция трябва да става само при съответните предпазни мерки.**

Контрол на функционалните чернодробни показатели: Пациенти, чиито функционални чернодробни показатели се влошават при терапия с Fluconazole, трябва внимателно да бъдат мониторираны, за да се избегне тежко чернодробно увреждане. Приемът на Fluconazole трябва да бъде преустановен, ако по време на лечението пациентът развие симптоми на чернодробно заболяване (дълбока астения, анорексия, гадене, повръщане, жълтеница).

Дозата флуконазол трябва да се намали, когато креатининовият клирънс е под 50 ml/min (виж точка 4.2).

Някои азоли, включително флуконазол, се свързват с удължаване на QT-интервала. Съобщава се за редки случаи на Torsade de pointes по време на лечение с флуконазол. Макар, че връзката между флуконазол и удължения QT-интервал не е официално потвърдена, флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с потенциално-про-аритмични заболявания, например:

- Вроден или доказано придобит удължен QT-интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Клинично значима (включително синусова) брадикардия
- Симптоматични аритмии
- Електролитни нарушения



- Едновременно приложение на лекарствени продукти, които удължават QT-интервала (виж точка 4.5).

Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да се коригират преди започване на лечението с флуконазол.

**Дерматологични реакции:** В редки случаи пациентите развиват ексфолиативни кожни реакции, включително синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза по време на лечението с флуконазол. Ако пациент с повърхностна кандидоза на лигавиците развие кожен обрив, терапията с Fluconazole i.v трябва да бъде прекратена. Пациентите със СПИН са особено предразположени да развиват тежки кожни реакции в отговор на приложението на многобройни лекарства. Пациентите с инвазивни/системни гъбични инфекции (засягане на вътрешни органи), които развиват кожен обрив, трябва да бъдат поставени под стриктно наблюдение, а лечението с флуконазол трябва да бъде прекратено при поява на мехури или еритема мултиформе (зачервяване на кожата под различна форма) (виж точка 4.8).

Fluconazole е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Пациентите, които получават едновременно лечение с флуконазол и лекарства, които имат тесен терапевтичен интервал (например варфарин и фенитоин) и които се метаболизират чрез CYP2C9 и/или CYP3A4, трябва да бъдат внимателно мониториране (виж точки 4.3 и 4.5).

Fluconazole може да удължи протромбиновото време след приложението на варфарин. Препоръчва се проследяване на протромбиновото време.

Съобщава се за редки случаи на анафилактични реакции (виж точка 4.8).

При жени с детороден потенциал трябва да се помисли за подходящи контрацептивни мерки в случай, че е показано дългосрочно лечение (виж точка 4.6).

Все още са ограничени данните за ефикасност и безопасност от употребата на флуконазол при деца и юноши под 16 години. По тази причина ползата от лечението с флуконазол трябва да се оцени внимателно срещу рисковете.

**Terfenadine:** Пациентите, които приемат едновременно Fluconazole в дози под 400 mg дневно и Terfenadine, трябва внимателно да бъдат мониториране (виж точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В допълнение към долупосочените взаимодействия, съществува риск от повишени серумни концентрации на други лекарства метаболизирани чрез CYP2C9 и CYP3A4 при едновременно приложение на флуконазол. Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Ето защо е необходимо повишено внимание при комбинирана терапия с такива лекарства, като състоянието на пациента се следи внимателно. Ефектите могат да продължат 4 – 5 дни поради дългия елиминационен полуживот на флуконазол.

След прилагане на флуконазол се съобщава за следните взаимодействия.

**Следните комбинации са противопоказани (виж точка 4.3):**

##### **Astemizole/Астемизол (CYP3A4 субстрат):**

Предозирането с Astemizole води до удължаване на QT интервала, тежка вентрикуларна аритмия, torsades de pointes и сърдечен арест. Едновременното приложение на astemizole и fluconazole е противопоказано поради възможността на тежки, потенциално фатални сърдечни ефекти.

##### **Cisapride/ Цизаприд (CYP3A4 субстрат):**

Има съобщения за сърдечно-съдови ефекти, включително Torsade de pointes, при пациенти на лечение едновременно с fluconazole и cisapride. Прилагането на 200 mg fluconazole веднъж дневно едновременно с cisapride 20 mg четири пъти дневно е довело до значително повишение в плазмените



нива на cisapride и удължаване на QTc-интервала. Едновременното лечение с fluconazole и cisapride е противопоказано (виж точка 4.3).

**Terfenadine/ Терфенадин (с 400 mg fluconazole и повече, CYP3A4 субстрат):**

При пациенти лекувани с противогъбични лекарства като триазолни съединения и терфенадин, се наблюдават тежки сърдечни аритмии, вторични на удължения QT-интервал. Едновременното лечение с 200 mg fluconazole дневно не показва удължаване на QTc-интервала. С дози от 400 mg и 800 mg fluconazole дневно, плазмените концентрации на терфенадин значително се повишават.

Едновременното лечение с fluconazole 400 mg дневно или повече е противопоказано. По време на едновременно лечение с дози под 400 mg дневно, лечението трябва стриктно да се следи.

**Ефекти на други лекарства върху fluconazole**

**Hydrochlorothiazide/ Хидрохлоротиазид:**

В едно фармакокинетично изпитване за взаимодействия, проведено със здрави доброволци, получавали едновременно флуконазол и многократни дози хидрохлоротиазид, плазмените концентрации на флуконазол са се повишили с 40%. Макар, че такъв ефект не би трябвало да налага промяна в дозировката на флуконазол при пациенти, които едновременно приемат и диуретици, лекарят трябва да е запознат с този ефект.

**Rifampicin/ Рифампицин (индуктор на CYP450):**

Едновременното лечение с fluconazole (200 mg) и rifampicin (600 mg дневно) понижава AUC за fluconazole с 23 % при здрави доброволци. В комбинираното лечение трябва да се помисли за увеличаване на дозата на флуконазол.

**Възможни ефекти на fluconazole върху механизма на други лекарства**

**Alfentanil/ алфентанил (CYP3A4 субстрат):**

След едновременно интравенозно приложение на 400 mg fluconazole и 20 microgram/kg alfentanil на здрави доброволци, AUC<sub>10</sub> of alfentanil се повишава двукратно, а клирънсът се понижава с 55%, вероятно поради инхибиране на CYP3A4. Комбинацията може да наложи коригиране на дозата.

**Amitriptyline /амитриптилин:**

В няколко случая се описва развитието на повишени концентрации на амитриптилин и признаци на трициклична токсичност, когато амитриптилин се използва в комбинация с флуконазол. Съобщава се, че едновременната инфузия на флуконазол и нортриптилин –активният метаболит на амитриптилин, води до повишени нива на нортриптилин. Поради риска от амитриптилинова токсичност, трябва да се следят нивата на амитриптилин и дозата да се коригира, ако това е показано.

**Антикоагуланти (CYP2C9 субстрат):**

При едновременно лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време се увеличава до два пъти. Това вероятно се дължи на инхибиране на метаболизма на варфарин чрез CYP2C9. Протромбиновото време трябва стриктно да се следи при пациенти лекувани едновременно с флуконазол и кумаринови антикоагуланти.

**Антиретровирусни лекарства (CYP3A4 субстрат):**

Съобщава се за повишени серумни нива слуд едновременно прилагане на флуконазол с антиретровирусни средства като невирапин.

**Бензодиазепини (CYP3A4 субстрат):**

Флуконазол може да инхибира метаболизма на бензодиазепините, метаболизирани от CYP3A4, например: мидазолам и триазолам. При едновременно лечение с еднократна перорална доза флуконазол (400 mg) и мидазолам (7.5 mg), AUC (площта под кривата) се повишава 3.7 пъти, а елиминационният полуживот на мидазолам – 2.2 пъти. Комбинацията трябва да се избягва, а при необходимо едновременно лечение, трябва да се помисли за намаляване на дозата на мидазолам и пациентът трябва да се следи отблизо. При едновременно лечение с флуконазол (100 mg дневно за 3 дни) и триазолам (0.25 mg), AUC и елиминационният живот на триазолам се повишават съответно 2.5



и 1.8 пъти. Наблюдават се удължени и засилени ефекти от страна на триазолам. Комбинацията може да наложи намаляване на дозата на триазолам.

**Калциеви антагонисти (CYP3A4 субстрат):**

Някои дихидропиридинови калциеви антагонисти, включително нифедипин, исрадипин, никардипин, амлодипин и фелодипин, се метаболизират от CYP3A4. Има съобщения за екстезивен периферен едем, световъртеж, хипотония, главоболие, зачервяване на лицето и/или повишени серумни концентрации на калциеви антагонисти вследствие едновременното приложение на азолов итраконазол с фелодипин, исрадипин или нифедипин. Взаимодействие може да настъпи също и с флуконазол.

**Carbamazepine /Карбамазепин ( CYP3A4 субстрат)**

Има съобщения за повишени серумни нива на карбамазепин след едновременно приложение на флуконазол и карбамазепин.

**Celecoxib/Целекоксиб (CYP2C9 субстрат):**

При едновременно лечение с флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg). Стах и AUC за целекоксиб се повишават с 68% и 134% съответно. При комбинирана терапия с флуконазол се препоръчва намаляване наполовина на дозата на целекоксиб.

**Ciclosporin/ Циклоспорин (CYP3A4 субстрат):**

В едновременно лечение с 200 mg флуконазол дневно и циклоспорин (2.7 mg/kg дневно), AUC на циклоспорин се повишава с около 1.8 пъти, а клирънсът се понижава с около 55%.

В друго изпитване с многократно приложение на 100 mg дневна доза, флуконазол не е повлиял нивата на циклоспорин при пациенти с трансплантация на костен мозък. Плазмените концентрации на циклоспорин трябва да се следят при едновременно лечение с флуконазол.

**Didanosine/Диданозин:**

Едновременното приложение на диданозин и флуконазол изглежда е безопасно и има незначителен ефект върху фармакокинетиката на диданозин или ефикасността. Все пак е важно да се следи отговора на флуконазол. Може да бъде от полза да се приближи дозирането на флуконазол до времето преди прилагането на диданозин.

**Halofantrine/ Халофантрин (CYP3A4 субстрат):**

Лекарствата, които инхибират CYP3A4 водят до инхибиране на метаболизма на халофантрин и могат да причинят удължаване на QT-интервала. Едновременната употреба на флуконазол и халофантрин не е препоръчителна.

**Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (CYP2C9- или CYP3A4 субстрат):**

Рискът от миопатия нараства, когато флуконазол се прилага едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, които се метаболизират от CYP3A4, например аторвастатин или симвастатин или от CYP2C9 като например флувастатин. За флувастатин може да настъпи индивидуално увеличение до 200% в площта под кривата (AUC) в резултат на взаимодействие между флувастатин и флуконазол. Пациент, който приема флувастатин 80 mg дневно, може да бъде изложен на значителни концентрации на флувастатин, ако се лекува с високи дози флуконазол. Необходимо е повишено внимание, ако се налага едновременно лечение с флуконазол и инхибитори на HMG-CoA редуктазата.

Употребата на комбинацията може да наложи намаляване на дозата на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на миопатия или рабдомиолиза и за нивата на креатин киназата (СК). Лечението с HMG-CoA трябва да бъде преустановено, ако нивата на креатин киназата показват явно повишение или ако има диагноза или подозрения за миопатия или рабдомиолиза.

**Losartan/Лосартан (CYP2C9 субстрат):**

Флуконазол инхибира метаболизирането на лосартан до неговия активен метаболит (Е 174) ~~зобит~~ ~~с~~ причина за голяма част от ангио тензин II рецепторен антагонизъм, който настъпва при терапия с лосартан. Едновременното лечение с флуконазол може да доведе до повишени концентрации на



лосартан и понижени концентрации на активния метаболит. Препоръчително е пациенти на комбинирана терапия да бъдат под постоянен контрол за хипертония.

**Methadone/ Метадон (CYP3A4 субстрат):**

Има съобщения за засилен ефект на метадон след едновременно приложение на флуконазол и метадон. Едно фармакокинетично изпитване показва средно повишение от 35% в AUC на метадон.

**Орални контрацептиви**

Проведени са две фармакокинетични изпитвания с комбинация от орални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху тяхното хормонално ниво при прилагане на 50 mg флуконазол. При прилагане на флуконазол в дози 200 mg дневно повишава AUC на етиленестрадиол и левоноргестрел с 40% и 24% съответно. По тази причина няма вероятност флуконазол да повлиява ефекта на комбинираната орална контрацепция.

**Phenytoin/ Фенитоин (CYP2C9 субстрат):**

При интравенозно приложение на 200 mg флуконазол заедно с 250 mg фенитоин, AUC<sub>24</sub> и C<sub>min</sub> на фенитоин се увеличават със 75% и 128% съответно. При комбинирано лечение трябва да се следят плазмените концентрации фенитоин и дозата трябва да се коригира.

**Prednisone/ Преднизон (CYP3A4 субстрат, който се метаболизира до prednisolone/преднизолон)**

Пациент с чернодробна трансплантация, лекуван с преднизон, е имал криза от болестта на Адисон при прекратяване на три-месечния лечебен курс с флуконазол. Спирането на флуконазол вероятно е довело до увеличаване на активността на CYP3A4, така че разпадането на преднизон се е увеличило. Пациенти на продължително лечение с флуконазол и преднизон (или друга адренокортикоидна терапия) трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на адренална недостатъчност, когато приемът на флуконазол бъде прекратен.

**Rifabutin/ Рифабутин (CYP3A4 субстрат):**

При едновременно лечение с флуконазол и рифабутин, серумните концентрации на рифабутин се повишават. Съобщава се за увеит. Пациентите на едновременно лечение трябва да бъдат стриктно наблюдавани.

**Сулфонилурейни препарати (CYP3A4 субстрат):**

Флуконазол проявява удължен елиминационен полуживот в серума за едновременно прилагани сулфонилурейни препарати (глибенкамид, глипизид, хлорпропамид и толбутамид) при здрави доброволци. Флуконазол може да се прилага на диабетици заедно със сулфонилурейни препарати, но трябва да се вземе под внимание риска от хипогликемия. Нивата на кръвната захар трябва да се следят внимателно.

**Tacrolimus/ такролимус и sirolimus/ сиролимус (CYP3A4 субстрат):**

При едновременно перорално лечение с флуконазол и такролимус (0.15 mg/kg два пъти дневно) минималното ниво на плазмени концентрации на такролимус се повишава 1.4 и 3.1 пъти при дневна доза флуконазол 100 mg и 200 mg съответно. Има съобщения за нефротоксичност. Макар, че не са провеждани изпитвания за взаимодействия с флуконазол и сиролимус, може да се очаква подобно взаимодействие. При едновременно лечение с флуконазол и такролимус или сиролимус, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и е възможна корекция на дозата.

**Theophylline/ Теофилин:**

Приложението на 200 mg флуконазол за 14 дни е довело до понижение с 18% в средния плазмен клирънс на теофилин. Пациенти, които получават високи дози теофилин или които са с повишен риск от теофилинова токсичност, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на теофилинова токсичност докато приемат флуконазол, а ако се появят признаци на токсичност, терапията трябва да бъде съответно променена.

**Trimetrexate/ Триметрексат:**

Флуконазол може да инхибира метаболизма на триметрексат, което да доведе до повишени плазмени концентрации на триметрексат. Ако комбинацията не може да се избегне, серумните нива и



токсичност на триметрексат (костномозъчна супресия, нарушена бъбречна и чернодробна функция и стомашночревни улцерации) трябва да бъдат внимателно проследявани.

#### **Ксантинови бази, други противоепилептични лекарства и изониазид**

Необходимо е да се правят тестове за проследяване, когато флуконазол се прилага едновременно с ксантинови бази, други противоепилептични лекарства и изониазид.

#### **Zidovudine/ Зидовудин:**

Изпитвания за взаимодействия показват, че когато зидовудин се приема заедно с флуконазол 200 mg или 400 mg дневно, стойностите на AUC на зидовудин могат да се повишат с 20% до 70%, вероятно като резултат от инхибиране на трансформацията до глюкуронид. Пациенти на тази комбинирана терапия трябва да бъдат наблюдавани за свързани със зидовудин нежелани лекарствени реакции.

#### **Други взаимодействия с лекарствени продукти**

#### **Amphotericin B/ Амфотерицин Б:**

Изпитвания с животни *in vitro* и *in vivo* показват антагонизъм между амфотерицин Б и азолови производни. Механизмът на действие на имидазолите е да инхибира синтеза на ергостерол в гъбичните клетъчни мембрани. Амфотерицин Б действа като се свързва със стерола в клетъчната мембрана и променя пропускливостта на мембраната. Клиничният ефект на този антагонизъм все още не е известен и подобен ефект може да настъпи с комплекса амфотерицин Б холестерол сулфат.

#### **Лекарства, които могат да предизвикат удължаване на QT:**

Има съобщения, които показват, че флуконазол има потенциал да предизвика удължаване на QT, което да доведе до тежка сърдечна аритмия. Пациентите, лекувани едновременно с флуконазол и други лекарства, които удължават QT-интервала, трябва внимателно да бъдат наблюдавани, тъй като не може да се изключи адитивен ефект.

Изпитвания за взаимодействия показват, че едновременната употреба на флуконазол с прием на храна, циметидин, антиацид, или след ирадиация по цялото тяло при трансплантация на костен мозък, не повлиява значително абсорбцията на флуконазол.

Лекарите трябва да знаят, че не са провеждани изпитвания за взаимодействия на едни лекарства с други, но такива взаимодействия могат да настъпят.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Бременност**

Данни от няколко стотин бременни жени лекувани със стандартни дози (под 200 mg дневно) флуконазол, приложен като еднократна или многократна доза през първия триместър на бременността, не показват наличие на нежелани ефекти при плода.

Съобщава се за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, ушна дисплазия, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза при деца, чиито майка са лекувани в продължение на 3 месеца или повече с високи дози (400-800 mg дневно) флуконазол за кокцидиоидална микоза. Връзката между тези ефекти и флуконазол не е изяснена.

Изпитвания с животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3), но потенциалният риск за хора не е известен.

Флуконазол в стандартни дози и за краткосрочно лечение не трябва да се използва по време на бременността освен ако не е абсолютно необходимо. Флуконазол във високи дози или за продължително лечение не трябва да се използва по време на бременността, освен при животозастрашаващи инфекции.

### **Кърмене**

Флуконазол преминава в кърмата и достига по-ниски концентрации отколкото в плазмата. Кърменето е възможно след еднократно прилагане на стандартна доза от 200 mg или по-малко флуконазол.



Кърменето не е препоръчително след многократно приложение или след прием на високи дози флуконазол.

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

Fungtolon 2mg/ml инфузионен разтвор повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се има предвид, че е възможно да настъпи замаяване, конвулсии и други нежелани лекарствени реакции (виж точка 4.8)

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които се свързват с флуконазол и наблюдавани при клинични изпитвания и пост-маркетингови изследвания, са описани по-долу.

Честотата им се определя по следния начин:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Много редки ( $< 1/10,000$ )

Неизвестни (честотата не може да се определи от съществуващите данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

До този момент не са отбелязани много чести ( $\geq 1/10$ ) нежелани реакции.

Органна система	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ )	Много редки ( $< 1/10,000$ )	Неизвестни (честотата не може да се определи от наличните данни)
Инфекции и инфестации					Инфекция породена от резистентни микроорганизми
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия	агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			анафилактични реакции	ангиоедем лицев едем	
Нарушения в метаболизма и храненето			Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия		
Психични нарушения		Безсъние, сънливост			
Нарушения на нервната система	главоболие	Конвулсии, замаяност, парестезия, промяна във			



		вкуса, тремор, световъртеж			
Сърдечни нарушения			Вентрикуларна аритмия (удължаване на QT, Torsade de Pointes) (виж т.4.4)		
Стомашно- чревни нарушения	Повръщане, гадене, коремна болка, диария	Диспепсия, флатуленци я, анорексия, запек, сухота в устата			
Хепато- билиарни нарушения	Повишение на серумните активности на чернодробн ите ензими като ALP, ALT, AST	Холестаза, клинично значимо повишение на общия билирубин, жълтеница, хепатотоксич ност	Хепатит, некроза на чернодробните клетки, чернодробна недостатъчност с изолирани случаи на фатален изход. Съответните лабораторни стойности трябва редовно да се проверяват (виж т.4.4)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Макулопап улозна еритема, обрив	Уртикария, пруритус, засилено потене	Ексфолиативни кожни нарушения (синдром на Stevens-Johnson), алопеция	Ексфолиати вни кожни нарушения (токсична епидермалн а некролиза или синдром на Lyell)	Остра генерализирана екзантемна пустулоза, (фиксирана) ерупция
Мускулно- скелетни, съединително- тъканни и костни нарушения		миалгия			
Бъбречни и уринарни нарушения		Промени във функционалн ите бъбречни тестове			
Нарушения от общ характер и на мястото на приложение		Умора, неразположе ние, астения, повишена температура			

За нежелани реакции се съобщава по-често при пациенти с HIV – инфекция (21%) отколкото при пациенти, които не са инфектирани с HIV (13%). Видът на нежеланите реакции при пациенти с HIV – инфекция, обаче, е подобен на този при пациентите, които не са инфектирани с HIV.



#### Деца:

Нежелани реакции се наблюдават по-често при деца, отколкото при всички други пациенти. Освен това специално при деца се съобщава за раздразнителност и анемия.

## 4.9 Предозиране

В случаи на предозиране трябва да се прилага симптоматично лечение.

Има съобщения за предозиране на флуконазол. В един случай, 42-годишен пациент с HIV-инфекция е развил параноя с халюцинации след употреба на 8200 mg флуконазол, които са изчезнали след 48 часа от хоспитализацията на пациента.

Флуконазол се екскретира основно в урината. Три-часова хемодиализа понижава плазмените нива с около 50%. Няма налични данни за ефектите на форсираната диуреза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотик (триазолови производни),  
АТС код: J 02 AC 01

#### Механизъм на действие

Fluconazole е вещество от химическия клас на триазолови производни и има главно фунгистатично действие. Флуконазол е особено ефикасен срещу *Candida sp.* и *Cryptococci*.

Флуконазол влияе върху зависимите от цитохром Р-450 ензими на гъбичките с висока специфичност и представлява силен и специфичен инхибитор на ергостероловия синтез на гъбичките.

#### Механизъм на резистентност

В зависимост от вида на гъбичките, основните механизми на резистентност спрямо флуконазол, подобно на други азолови антигъбични средства, включват намаляване акумулирането на лекарство в клетката посредством

1. промяна в аминокиселинния състав на lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase,
2. увеличаване ефлукса на лекарството
3. промяна в пътищата за биосинтеза на ергостерол

В *Candida albicans* се смята, че блокирането на пътищата за синтеза на ергостерол възникват от блокирането на стерол C5,6-desaturase, което се кодира като ERG3. При по-резистентните видове, *Candida glabrata*, преобладаващият път не е изяснен напълно, но се смята, че възниква от регулирането на гените CDR (CDR1, CDR2 и MMDR1), които са отговорни за ефлукса на лекарственото вещество от клетките. По тази причина резистентността спрямо флуконазол обикновено приписва резистентността на други азолови противогъбични средства. При *Cryptococcus neoformans* изпитванията показват, че един и същ основен механизъм на резистентност съществува в този вид и те могат да се влияят от предишна експозиция на азолови противогъбични средства.

По тази причина едни и същи съображения за ползата от предлаганата доза спрямо риска от развиване на резистентност трябва да се прилагат и при флуконазол, както и при всички други антимикробни средства за химиотерапия.

#### Крайни точки

Според EUCAST (Европейски комитет за изследване на антимикробна чувствителност), следните клинични крайни точки са приложими за флуконазол:

Организъм

EUCAST Крайни точки



	(µg/ml)	
	S ≤	R >
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i>	2	4
Несвързани с видове крайни точки	2	4

Преобладаването на придобита резистентност варира географски и с времето по отношение на избрани видове и е желателно да има местна информация относно резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси експертно становище, когато на локално ниво преобладава такава резистентност, че ползата от средството при някои видове инфекции е под въпрос.

#### Чувствителни видове

*C. albicans*  
*C. kefyr*  
*C. lusitanae*,  
*C. parapsilosis*

#### Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

*C. dubliniensis*  
*C. famata*  
*C. guilliermondii*  
*C. pelliculosa*

*C. tropicalis*

#### Организми с вътрешна резистентност

*C. glabrata*  
*C. krusei*

Резистентни изолати на *Candida albicans* се откриват в HIV-инфектирани пациенти, които са били на продължително лечение с флуконазол.

Инфекции предизвикани от *Aspergillus species*, *Zygomycetes* включително *Mucor* и *Rhizopus*, *Microsporium* и *Trichophyton species* не трябва да се лекуват с флуконазол, тъй като флуконазол има незначителна или няма активност срещу тези гъбички.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетичните свойства на флуконазол са еднакви при интравенозно и орално приложение. Флуконазол се абсорбира добре след перорален прием. Абсолютната бионаличност е по-голяма от 90%. Оралната абсорбция не се повлиява от едновременния прием на храна. Максималната плазмена концентрация на гладно се достига 0.5-1.5 часа след прилагане на дозата. 90% от нивота в равновесно състояние се достига 4-5 дни след дозиране веднъж дневно.

Плазмената концентрация е пропорционална на дозата. След прилагане на 200 mg флуконазол,  $C_{max}$  е около 4.6 mg/l, а плазмените концентрации в равновесно състояние след 15 дни са около 10 mg/l. След прилагането на 400 mg флуконазол,  $C_{max}$  е около 9 mg/l, а плазмените концентрации в равновесно състояние след 15 дни са около 18 mg/l. Вземането на двойна доза през първия ден води до плазмени концентрации приблизително 90% от плазмените концентрации в равновесно състояние през втория ден.

### Разпределение

Явният обем на разпределение на флуконазол съответства на общия обем на течности в организма. Свързването с плазмените протеини е слабо (11%-12%).



Флуконазол прониква добре във всички проучени телесни течности. Концентрациите на флуконазол в слюнката и храчките са сравними с плазмените концентрации. При пациенти с гъбичен менингит концентрациите на флуконазол в цереброспиналната течност са около 80% от съответните плазмени концентрации.

В роговия слой (стратум корнеум), епидермис, дермис и потта от екзокринните жлези се постигат повиши концентрации отколкото в серума. Флуконазол се акумулира в роговия слой. При доза от 150 mg веднъж седмично, например, концентрацията на флуконазол в роговия слой след две дози е била 23.3 micrograms/g. Седем дни след края на лечението концентрацията на флуконазол е била все още 7.1 micrograms/g.

### **Биотрансформация**

Флуконазол се метаболизира в умерена степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретира под формата на метаболити в урината.

### **Елиминация**

Флуконазол се екскретира основно през бъбреците. Около 80% от дозата се екскретира в не-метаболизиран вид в урината. Клирънсът на флуконазол съответства на креатининовия клирънс. Няма доказателства за циркулиращи метаболити.

Средният елиминационен полуживот в плазмата е около 30 часа. Дългият плазмен полуживот дава основания за лечение с еднократни дневни дози при всички показания.

### **Фармакокинетични свойства при деца**

Деца елиминират флуконазол по-бързо, отколкото възрастните.

При деца (след етапа на новородени) и юноши на възраст от 5 до 15 години, плазменият полуживот е между 15.2 и 17.6 часа.

Недоносените бебета имат по-дълъг плазмен полуживот (около 70 часа) и по-голям обем на разпределение (1.2-2.3 l/kg) отколкото родените в термина деца. През първата седмица след раждането и по време на неонаталния период се наблюдава повишение в клирънса на флуконазол в плазмата (плазменият полуживот намалява).

Фармакокинетичните свойства на флуконазол не са изследвани при деца с бъбречна недостатъчност.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

При изпитвания върху плъхове за репродуктивна токсичност се наблюдават по-чести случаи на хидронефроза и разширяване на бъбречното легенче, а ембрионалната смъртност се е увеличила. Отбелязва се увеличение на анатомическите вариации и забавена осификация, както и продължително раждане и дистоция. При изпитвания за репродуктивна токсичност на зайци се съобщава за случаи на абортиране.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Sodium Chloride /натриев хлорид  
Water for Injections/ вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**



Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след разреждане:

Химическата и физическа стабилност след разреждане е 24 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение ще бъдат на отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при 2 до 8° C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да не се охлажда или замразява.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

### 6.5 Данни за опаковката

**Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор в 50/100/200 ml безцветни стъклени флакони Тип I с гумена запушалка от хлоробутил и алуминиева капачка в картонени кутии от:**

- 5 (5 x 1) флакони, съдържащи 50 ml инфузионен разтвор
- 5 (5 x 1) флакони, съдържащи 100 ml инфузионен разтвор
- 5 (5 x 1) флакони, съдържащи 200 ml инфузионен разтвор

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Виж т. 4.2. Дозировка и метод на приложение

Преди употреба продуктът трябва да се преглежда за видимо замърсяване и промяна в цвета.

Продуктът е само за интравенозна инфузия. Преди употреба той трябва да се разреди с един от следните разтвори:

- а) Glucose 20 % / глюкоза 20%
- б) Ringer's Solution/ разтвор на Рингер
- в) Ringer's Lactate Solution/ лактатен разтвор на Рингер
- г) Potassium Chloride in Glucose/ калиев хлорид в глюкоза
- д) Sodium Hydrogen Carbonate Solution 4,2 %/ натриев хидроген карбонат разтвор 4,2%
- е) Sodium Chloride 0.9 % Solution/ натриев хлорид 0.9% разтвор

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор може да се приложи посредством инфузионна система с един от горните разтвори и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в инфузионен разтвор.

Само за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegur 76-78



220 Hafnarfjordur ,  
Исландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

55367.00.00

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

14.09.2004

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04.2009

