

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА FUNGOLON®

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ FUNGOLON®

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 флакон Fungolon 2 mg/ml 50 ml: Fluconazole 100 mg

Активно вещество в 1 флакон Fungolon 2 mg/ml 100 ml: Fluconazole 200 mg

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Тежки системни кандидозни инфекции, включително инфекции на пикочните пътища, перитонити и пневмония;
- Орофарингеална и езофагеална кандидоза;
- Криптококови менингити;
- Профилактика на кандидози при трансплантация на костен мозък, както и след цитостатична или лъчева терапия;
- Профилактика на кандидози при болни с имунен дефицит, при случаи с настъпила или очаквана неутропения (гранулоцитопения).

### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По лекарско предписание! Продуктът се прилага като интравенозна инфузия.

#### Възрастни

- При *системна кандидоза* препоръчваната доза **Fungolon** е 400 mg първия ден, последвано от 200 mg еднократно дневно. Лечението продължава минимум 4 седмици и най-малко 2 седмици след изчезване на симптомите.
- При *орофарингеална и езофагеална кандидоза* препоръчваната доза **Fungolon** е 200 mg първия ден еднократно и по 100 mg дневно в следващите дни. Клинично оздравяване се получава обикновено за няколко дни, но лечението трябва да продължи най-малко 2 седмици за предотвратяване на рецидив. При тежки случаи могат да се прилагат и дози до 400 mg по преценка на лекаря. Лечението на езофагеалната кандидоза трябва да продължи минимум 3 седмици и най-малко 2 седмици след изчезване на симптомите.
- При *криптококови менингити* препоръчваната доза **Fungolon** е 400 mg първия ден и 200 mg еднократно дневно за следващите дни от лечението. Според тежестта на случая може да се прилага **Fungolon** 400 mg дневно и в следващите дни. Продължителността на курса за лечение при начална терапия на криптококовия менингит е 10-12 седмици след културелното негативизиране на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 4102   31.03.03г.	
636/25.03.03	<i>[Signature]</i>



резултата от цереброспиналната течност. За предотвратяване на рецидив при болни със СПИН се препоръчват 200 mg веднъж дневно.

- При профилактика на кандидозата у пациенти с трансплантация на костен мозък **Fungolon** се прилага в доза 400 mg еднократно дневно.

#### Деца

- При системни кандидози, включително криптококови инфекции – 3-6 mg/kg тегло дневно; при застрашаващи живота инфекции до 12 mg/kg тегло дневно. Не се препоръчва да се надвишава максималната доза от 400 mg дневно.

- При кожни кандидози - 1-2 mg/kg тегло дневно.

При деца през първите две седмици след раждането дозите са както при по-големите деца, но на всеки 72 часа. Между втора и четвърта седмица след раждането същите дози се прилагат на всеки 48 часа.

При деца с хронична бъбречна недостатъчност дозата трябва да се съобрази с креатининовия клирънс.

#### Пациенти в напреднала възраст:

Ако няма нарушения в креатининовия клирънс се ползват обикновените дози описани за възрастни.

#### Дозирание при болни с увредена бъбречна функция

При болни с увредена бъбречна функция се прилага начална дневна доза от 50 mg до 400 mg **Fungolon**. След това дневната доза се определя по схема: при креатининов клирънс от 21 до 50 ml/min се прилага 50% от препоръчаната доза; при клирънс от 11 до 20 ml/min – 25% от нея, а при пациенти на хемодиализа – една препоръчана доза след всяка хемодиализа.

Интравенозната инфузия се прилага 200 mg/час. **Fungolon** инфузия се прилага обикновено в продължение на 14 дни, след което се продължава с перорално лечение.

При промяна на цвета и поява на преципитати продуктът не трябва да се употребява.

### **4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

**Fungolon** е противопоказан при болни със свръхчувствителност спрямо него или отделни негови съставки, както и спрямо други азоли.

### **4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Пациенти с абнормни стойности на чернодробните изследвания по време на лечението с **Fungolon** трябва да бъдат изследвани за сериозни чернодробни увреждания. Лечението трябва да бъде прекъснато при симптоми на чернодробни увреждания, които могат да бъдат свързани с него.

Пациенти, получаващи обриви по време на лечение с **Fungolon**, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и при прогресивно развитие на кожни дерматози приемането на продукта да се преустанови.

Лекарственият продукт съдържа натрий (9 mg/ml), което може да представлява опасност за пациенти на хипонатриемична диета.



#### 4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При едновременно приемане на **Fungolon** и *перорални сулфанилурейни продукти* трябва да се следи концентрацията на глюкозата в кръвта и ако е необходимо да се коригират дозите на антидиабетните средства.

При едновременно приемане на **Fungolon** с *антикоагуланти от кумаринов тип* е необходимо протромбиновото време да се следи внимателно поради опасност от удължаването му.

При едновременно приемане на *циклоспорин* и **Fungolon** е възможно повишаване на серумната концентрация на циклоспорин.

Метаболизмът на **Fungolon** се повишава при едновременното му приемане с *рифампицин*, което налага повишаване на дозата му.

При едновременното приемане с *циметидин* серумната концентрация на **Fungolon** се понижава, а с *хидрохлортиазид* се повишава.

**Fungolon** повишава времето на полуживот на *теофилин*, *толбутамин*, *зидовудин* и *фенитоин*, което налага наблюдение по време на комбинираното им приложение.

#### 4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употребата по време на бременност и лактация не се препоръчва, освен по изрично предписание на лекуващия лекар.

**Fungolon** се екскретира в майчиното мляко в концентрации, близки до плазмените и не се препоръчва употребата му по време на кърмене.

#### 4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

**Fungolon** не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции от страна на:

- гастроинтестиналният тракт - коремна болка, диария, гадене и повръщане. По време на лечение с **Fungolon** могат да се появят леко изразени преходни покачвания на стойностите на чернодробните ензими. Много рядко се отчитат и по-тежки отклонения на чернодробните показатели, особено при болни с нарушена чернодробна функция, което налага наблюдение.

Повишени стойности на серумните трансаминази се наблюдават най-често при едновременно прилагане на **Fungolon** с хепатотоксични продукти като рифампицин, фенитоин, изониазид, валпроева киселина или перорални сулфанилурейни антидиабетични продукти.

- централната нервна система - много рядко могат да се наблюдават главоболие и припадъци.

- кръвотворната система - левкопения, тромбоцитопения;

Рядко могат да се наблюдават кожни обриви и анафилаксия.



#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозирание се провежда симптоматично лечение. Тричасова хемодиализа намалява нивата в плазмата с приблизително 50 %.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код J02AC01

Fluconazole е орален синтетичен бистриазолов антимиотичен 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 имуноен дефицит.

### **5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

#### **5.3.1. ТОКСИЧНОСТ**

##### **Остра токсичност (LD<sub>50</sub>)**

Острата токсичност (LD<sub>50</sub>) на Fluconazole е проучена върху два вида опитни животни - бели мишки CD-1 и бели плъх две 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.

Интоксинацията 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.

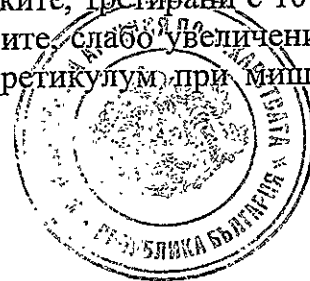
##### **Токсичност след многократна доза**

##### **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 трансаминазите 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 трансаминазите, 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**

Sodium chloride

Water for injections

### **6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са известни данни за физико-химични несъвместимости.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

3 (три) години.

### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

При температура под 25°C.

Да не се замразява!

### **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

Fungolon 2 mg/ml в безцветни стъклени флакони от 50 и 100 ml

### **6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

След отваряне на флакона, разтворът да се употреби веднага, еднократно.



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Балканфарма-Разград” АД  
бул. "Априлско въстание" N 68  
Разград 7200  
България

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**  
Януари 2003 г.

