

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090265
Разрешение №	39667 / 0.6-11-2017
Съобрение №	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор  
Fungolon 2 mg/ml solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инфузионен разтвор съдържа 2 mg флуконазол (*fluconazole*)

1 флакон 50 ml инфузионен разтвор съдържа 100 mg флуконазол.

1 флакон 100 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg флуконазол.

1 флакон 200 ml инфузионен разтвор съдържа 400 mg флуконазол.

#### Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа 3,5 mg натрий (като натриев хлорид) (вж. точка 4.4)

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

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор е показан при следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1).

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор е показан при възрастни за лечение на:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4).
- Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4).
- Инвазивна кандидоза.
- Кандидоза на лигавиците, включително орофарингеална, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атопична кандидоза (възпаление на устата в резултат от зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни.

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор е показан при възрастни за профилактика на:

- Рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.
- Рецидив на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти, инфекцирани с HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.
- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия).



или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор е показан при доносени новородени, кърмачета, малки деца, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагиална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпроментирани пациенти. Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимиотици.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рецидив на инфекцията.

##### Възрастни:

Показания		Дозировка	Продължителност на лечението
<b>Криптококоза</b>	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
<b>Кокцидиоидомикоза</b>		200 mg до 400 mg	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се приложат 800 mg дневно.



<b>Инвазивна кандидоза</b>		Натоварваща доза: 800 mg през първия ден Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
<b>Лечение на кандидоза на лигавиците</b>	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден Последваща доза: 100 mg до 200 mg	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.
<b>Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив</b>	- Орофарингеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти	Неопределен период при пациенти с хронична имunosупресия.
	- Езофагеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 3 пъти	Неопределен период при пациенти с хронична имunosупресия.
<b>Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения</b>		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1 000 клетки/mm <sup>3</sup> .





## Специални популации

### *Старческа възраст*

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

### *Бъбречно увреждане*

Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор се екскретира предимно непроменен с урината. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/minute)	Процент на препоръчителната доза
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Хемодиализа	100 % след всяка диализа

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчителната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

### *Чернодробно увреждане*

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

## Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава максимална дневна доза от 400 mg. Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор се прилага като еднократна дневна доза.

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозиране при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

*Кърмачета, малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):*

Показание	Дозировка	Препоръки
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването





- Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)
---	----------------------------	--

**Юноши (от 12 до 17 години):**

В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

**Доносени новородени (0 до 27 дни):**

Новородените отделят флуконазол бавно.

Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при доносени новородени (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Доносени новородени (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Доносени новородени (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

**Начин на приложение:**

Флуконазол може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Интравенозната инфузия трябва да се прилага при скорост не по-висока от 10 ml/минута.

За указания за работа с лекарствения продукт вижте точка 6.6.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, сходни азонови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4, като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

**Tinea capitis**

Флуконазол е проучван при лечението на tinea capitis при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20 %. По тази причина Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор не бива да се използва при tinea capitis.



### Криптококоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

### Дълбоки ендемични микози

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокцидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

### Бъбречна система

Флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна дисфункция (вж. точка 4.2).

### Хепатобилиарна система

Флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Флуконазол се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница).

Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

### Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи флуконазол. Тези случаи включват тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и допълнително съпътстващо лечение.

Флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж точка 4.3 и 4.5).

### Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина, едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.



### Свръхчувствителност

Анафилаксия е съобщавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

### Цитохром Р450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също така инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно флуконазол и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

### Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

### Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазол причинява надбъбречна недостатъчност и това в редки случаи би могло да се отнася и за флуконазол.

Надбъбречна недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизон е описана в точка 4.5 Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти.

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg (0,154 mmol) натрий на ml. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

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

Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти е противопоказана:

Цизаприд: има съобщения за сърдечно-съдови събития, включително *torsade de pointes* при пациенти, на които са прилагани флуконазол и цизаприд едновременно. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на флуконазол 200 mg еднократно дневно и цизаприд 20 mg четири пъти дневно води до сигнификантно повишение на плазмените нива на цизаприд и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: поради сериозни сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc-интервала при пациенти, приемащи азолови антимиотици заедно с терфенадин, са проведени проучвания върху тези взаимодействия. В проучване, при което флуконазол е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QTc-интервала. В друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 до 800 mg флуконазол, е установено, че флуконазол, приложен в дози, равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на терфенадин, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на флуконазол в дози, равни или по-високи от 400 mg, с терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg дневно, с терфенадин трябва внимателно да се мониторира.

Астемизол: едновременното приложение на флуконазол с астемизол може да понижи клирънса на астемизол. В резултат повишените плазмени концентрации на астемизол могат да доведат до удължаване на QT и редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и астемизол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пимозид: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с пимозид може да доведе до инхибиране на метаболизма на пимозид. Повишените плазмени концентрации на пимозид могат да доведат до удължаване на QT и редки случаи на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и пимозид е противопоказано (вж. точка 4.3).





**Хинидин:** въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

**Еритромицин:** едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

**Халофантрин:** флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

**Амиодарон:** Едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да доведе до удължаване на QT интервала. Ето защо, трябва да се внимава, когато двете лекарства се комбинират, особено при висока доза флуконазол (800 mg).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага предпазни мерки и адаптиране на дозата:

Ефект на други лекарствени продукти върху флуконазол

**Рифампицин:** едновременното приложение на флуконазол и рифампицин е довело до намаляване на площта под кривата с 25 % и скъсяване на времето на полуживот на флуконазол с 20 %. При пациенти, които получават едновременно рифампицин и флуконазол, трябва да се обмисли повишаване на дозата на флуконазол.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

**Хидрохлоротиазид:** Във фармакокинетично проучване за взаимодействие, при едновременно многократно прилагане на хидрохлоротиазид на здрави доброволци, приемащи флуконазол, плазмената концентрация на флуконазол се повишава с 40%. При пациенти, приемащи съпътстваща терапия с диуретици, ефект от такава величина не изисква промяна в дозировката на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Флуконазол е също така инхибитор на изозим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторират. Ефектът на ензимното инхибиране на флуконазол продължава 4-5 дни след спиране на лечението с флуконазол поради дългия полуживот на флуконазол (вж. точка 4.3).

**Алфентанил:** при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 mg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC<sub>10</sub> на алфентанил се е повишила вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Може да е необходимо адаптиране на дозата на алфентанил.





**Амитриптилин, нортриптилин:** флуконазол повишава ефекта на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин могат да бъдат измервани в началото на комбинираната терапия и след една седмица. Дозата на амитриптилин/нортриптилин трябва да се адаптира, ако е необходимо.

**Амфотерицин Б:** едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имunosупресирани мишки показва следните резултати: малък адитивен антимиотичен ефект при системна инфекция с *C.albicans*, липса на взаимодействие при интракраниална инфекция с *Cryptococcus neoformans* и антагонизъм между двете лекарства при системна инфекция с *A.fumigatus*. Клиничната значимост на резултатите, получени от тези проучвания, не е известна.

**Антикоагуланти:** при постмаркетинговия опит, както и при другите азолови антимиотични средства, са получени съобщения за кървене (суфузии, епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена), свързани с удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи едновременно флуконазол и варфарин. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти или инданедион успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагуланта.

**Бензодиазепини (краткодействащи), напр. мидазолам, триаололам:** след перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното перорално приложение на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триаололам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триаололам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триаололам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи флуконазол, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.

**Карбамазепин:** флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30 %. Съществува риск от развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението концентрация/ефект.

**Калциеви антагонисти:** някои калциеви антагонисти (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизират чрез CYP3A4. Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на калциевите антагонисти. Препоръчително е често мониториране на нежеланите лекарствени реакции.

**Целекоксиб:** по време на едновременното приложение на флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg)  $C_{max}$  и AUC на целекоксиб се повишават съответно с 68 % и 134 %. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна когато се комбинира с флуконазол.

**Циклофосфамид:** комбинирана терапия с циклофосфамид и флуконазол води до повишение на билирубин и креатинин в серума. Комбинацията може да се използва, като се има предвид риска от повишен серумен билирубин и креатинин.

**Фентанил:** съобщен е един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение, при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва



внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

НМG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с НМG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатининкиназата трябва да се мониторира. Лечението с НМG-CoA редуктазни инхибитори трябва да бъде преустановено, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатининкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да повиши серумните концентрации на еверолимус чрез инхибиране на CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повишава плазмените концентрации на сиролимус вероятно чрез инхибиране на метаболизма на сиролимус чрез CYP3A4 и Р-гликопротеин. Тази комбинация може да се използва, като се адаптира дозата на сиролимус в зависимост от съотношението ефект/концентрация.

Такролимус: флуконазол може да повиши до 5 пъти серумните концентрации на перорално приемания такролимус поради инхибиране на метаболизма на такролимус чрез CYP3A4 в червата. Няма наблюдавани значими фармакокинетични промени, когато такролимус се прилага интравенозно. Повишените нива на такролимус се свързват с нефротоксичност. Дозата на перорално прилагания такролимус трябва да се намали в зависимост от концентрацията на такролимус.

Лосартан: флуконазол инхибира метаболизма на лосартан до неговия активен метаболит (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства:  $C_{max}$  и AUC на флурбипрофен се повишават с 23 % и 81 % съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно,  $C_{max}$  и AUC на фармакологично активния изомер [S-(+)-ибупрофен] се повишават с 15 % и 82 % съответно, когато флуконазол се прилага едновременно с рацемичен ибупрофен (400 mg), в сравнение със самостоятелно приложение на рацемичен ибупрофен.

Въпреки, че не е специфично проучен, флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на други НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9 (напр., напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Препоръчва се често наблюдение за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на  $AUC_{24}$  на фенитоин със 75 %, и на  $C_{min}$  със 128 %. При едновременното



приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, за да се избегне фенитоинова токсичност.

**Преднизон:** има съобщение за един случай при чернодробно трансплантиран пациент, лекуван с преднизон, който развива остра надбъбречна недостатъчност след прекъсване на тримесечна терапия с флуконазол. Предполага се, че прекъсването на флуконазол причинява увеличение на активността на CYP3A4, което води до повишен метаболизъм на преднизон. Пациентите на продължително лечение с флуконазол и преднизон трябва да бъдат внимателно проследявани за недостатъчност на надбъбречната кора при спиране на флуконазол.

**Рифабутин:** флуконазол повишава серумните концентрации на рифабутин, което води до повишаване на AUC на рифабутин с до 80 %. Има съобщения за увейт при пациенти, при които се прилагани едновременно флуконазол и рифабутин. При комбинирана терапия трябва да се имат предвид симптомите на токсичност от рифабутин.

**Саквинавир:** флуконазол повишава AUC и  $C_{max}$  на саквинавир съответно с приблизително 50 %, и 55 % поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на P-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Възможно е да се наложи корекция на дозата на саквинавир.

**Сулфанилурейни лекарствени продукти:** установено е, че флуконазол удължава серумния полуживот на едновременно прилаганите перорални сулфанилурейни лекарствени продукти (напр. хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) при здрави доброволци. По време на едновременно приложение се препоръчва често мониториране на кръвната захар и подходящо намаление на дозата на сулфанилурейния продукт.

**Теофилин:** в плацебо-контролирано проучване за взаимодействие, приложението на флуконазол 200 mg за 14 дни води до намаление на средния плазмен клирънс на теофилин с 18 %. Пациентите, които получават високи дози теофилин или които поради други причини са с висок риск от теофилинова токсичност, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на теофилинова токсичност, докато приемат флуконазол. Терапията трябва да се модифицира, ако възникнат признаци на токсичност.

**Винка алкалоиди:** въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (напр. винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект по отношение на CYP3A4.

**Витамин А:** има съобщение при един пациент, приемащ комбинирана терапия с транс-ретиноидна киселина (киселинна форма на витамин А) и флуконазол, при който са възникнали нежелани лекарствени реакции, свързани с ЦНС под формата на церебрален псевдотумор, които са отзвучали при спиране на лечението с флуконазол. Тази комбинация може да се използва, но трябва да се има предвид риска от нежелани реакции от страна на ЦНС.

**Вориконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4):** едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на вориконазол средно с 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) и съответно 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

**Зидовудин:** флуконазол повишава  $C_{max}$  и AUC на зидовудин съответно с 84 % и 74 % поради понижениена клирънса на перорално приетия зидовудин с приблизително 45 %. Полуживотът на зидовудин също се удължава с приблизително 128 % при комбинирана терапия с флуконазол. Пациентите, получаващи тази комбинация, трябва да бъдат наблюдавани за





развитието на нежелани реакции, свързани със зидовудин. Може да се обмисли понижаване на дозата на зидовудин.

**Азитромицин:** в открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефектът на единична перорална доза азитромицин 1 200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза флуконазол 800 mg, както и ефектите на флуконазол върху фармакокинетиката на азитромицин. Не е установено сигнификантно фармакокинетично взаимодействие между флуконазол и азитромицин.

**Перорални контрацептиви:** проведени са две фармакокинетични проучвания с комбинирани перорални контрацептиви и многократни дози флуконазол. Не са установени значими ефекти върху хормоналното ниво при проучването с 50 mg флуконазол, докато при 200 mg дневно площта под кривата на етинилестрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно с 40 % и 24 %. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози флуконазол да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинираните перорални контрацептиви.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Едно обсервационно проучване показва наличие на увеличен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първото тримесечие.

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

Изпитвания с животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

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 и/или за продължително лечение не трябва да се използва по време на бременността, освен при потенциално 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.

##### **Фертилитет**

Флуконазол не влияе върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

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

Не са провеждани проучвания за ефекта на флуконазол върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с флуконазол и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако проявят някой от тези симптоми.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава ( $> 1/10$ ) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с флуконазол със следните честоти: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести:	Анемия
Редки:	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Редки:	Анафилаксия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Нечести:	Понижен апетит
Редки:	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалемия
<i>Психични нарушения</i>	
Нечести:	Сомнолентност, безсъние
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения на вкуса
Редки:	Тремор
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Нечести:	Световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Редки:	<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести:	Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене
Нечести:	Констипация, диспепсия, метеоризъм, сухота в устата
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести:	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)
Нечести:	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)
Редки:	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4),



	хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести:	Обрив (вж. точка 4.4)
Нечести:	Лекарствен обрив* (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване
Редки:	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести:	Миалгия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Нечести:	Умора, неразположение, астения, треска

\*Включително фиксирана лекарствена ерупция

#### Педиатрични популация

Типът и честотата на нежеланите ефекти и лабораторните отклонения, докладвани при педиатричните клинични изпитвания, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8,1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### 4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение.

В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).

Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; предизвикване на обилна диуреза може да повиши степента на елиминиране. Трчасова диализа намалява плазмените нива приблизително с 50 %.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### АТС класификация

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба; триазолови производни, АТС код: J02 AC01

#### Механизъм на действие

Флуконазол е триазолово антимикотично средство. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране, при което се образува 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на





гъбичките и би могло да е причина за антимиотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детеродна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

#### In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимиотична активност *in vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida spp.* При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

#### Механизъм/ми на резистентност

*Candida spp.* са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти. Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такъв случай може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

#### Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимиотични средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимиотични средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:



Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S</R>)					Невидово свързани гранични стойности <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са сходни след интравенозно или перорално приложение.

### Абсорбция

След перорално приложение флуконазол се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90 % от концентрациите, които се достигат след интравенозно въвеждане. Абсорбцията от гастроинтестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0,5 и 1,5 часа след приема. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след прилагане веднъж дневно. Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, позволява достигане на 90 % от равновесните плазмени концентрации на втория ден след началото на лечението.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. Свързването с плазмените протеини е ниско (11 – 12 %).

Флуконазол прониква добре във всички изследвани телесни течности. Концентрациите на флуконазол в слюнката и храчката са близки до тези в плазмата. При пациенти с микотичен менингит концентрациите в ЦСТ са приблизително 80 % от съответните плазмени концентрации.

Високи концентрации в кожата, превишаващи серумната, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Флуконазол кумулира в стратум корнеум. При доза 50 mg дневно концентрацията на флуконазол след 12 дни е 73 µg/g и седем дена след прекратяване на лечението е все още 5,8 µg/g. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на флуконазол в стратум корнеум на седмия ден са 23,4 µg/g и съответно седем дни след втората доза са все още 7,1 µg/g.

Концентрацията на флуконазол в ноктите след 4 месеца лечение при доза 150 mg веднъж седмично е съответно 4,05 µg/g при здрави и 1,8 µg/g при болни нокти. Концентрации на флуконазол се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

### Биотрансформация

Флуконазол се метаболизира в много малка степен. Само 11 % от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на някои изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.



### Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80 % от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългият елиминационен полуживот създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза, а за лечение на останалите микози – с еднократен дневен и еднократен седмичен прием на лекарството.

### Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ( $GFR < 20 \text{ ml/min}$ ) времето на полуживот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50 % от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

### Фармакокинетика при деца

Фармакокинетичните данни са оценявани при 113 педиатрични пациенти в 5 клинични изпитвания; 2 клинични изпитвания с еднократна доза, 2 клинични изпитвания с многократно приложение и едно клинично изпитване при недоносени новородени. Данните от 1 клинично изпитване не са годни за интерпретиране поради промени в лекарствената форма по време на клиничното изпитване. Има допълнителни данни от едно клинично изпитване при състрадателна употреба.

След прилагане на 2–8 mg/kg флуконазол на деца на възраст между 9 месеца до 15 години е установена AUC от около 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  на 1 mg/kg дозови единици. Средният плазмен елиминационен полуживот на флуконазол варира между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е приблизително 880 ml/kg след многократно приложение. Установен е по-голям плазмен елиминационен полуживот на флуконазол от приблизително 24 часа след еднократна доза. Той е сравним с плазмения елиминационен полуживот на флуконазол след еднократно приложение на 3 mg/kg i.v. на деца на възраст от 11 дни–11 месеца. Обемът на разпределение в тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните изследвания при недоносени новородени. Средната възраст при първо приложение е 24 часа (обхват 9-36 часа), а средното тегло при раждане е 0,9 kg (обхват 0,75-1,10 kg) при 12 новородени, родени преди термин, със средна гестационна възраст от около 28 седмици. Седем пациенти са завършили протокола; максимално пет интравенозни инфузии с 6 mg/kg флуконазол са прилагани през 72 часа. Средният полуживот е 74 часа (обхват 44-185) в ден 1, който намалява с времето до средно 53 (обхват 30-131) на ден 7 и 47 (обхват 27-68) на ден 13. Площта под кривата ( $\text{microgram}\cdot\text{h/ml}$ ) е 271 (обхват 173-385) на ден 1 и се увеличава до средно 490 (обхват 292-734) на ден 7 и намалява със средно 360 (обхват 167-566) на ден 13. Обемът на разпределение ( $\text{ml/kg}$ ) е 1 183 (обхват 1070-1470) на ден 1 и се увеличава с времето до средно 1 184 (обхват 510-2130) на ден 7 и 1 328 (обхват 1 040-1 680) на ден 13.

### Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст > 65 години, получаващи еднократна перорална доза от 50 mg флуконазол. Десет от тези пациенти са получавали съпътстваща терапия с диуретици.  $C_{\text{max}}$  е била 1,54  $\mu\text{g/ml}$  и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , а средният терминален полуживот – 46,2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните стойности, съобщавани при здрави млади мъже-доброволци. Едновременното приложение на диуретици не е променило сигнификантно AUC или  $C_{\text{max}}$ . В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство, екскретирано с урината (0 - 24 часа, 22 %) и изчисленият бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациентите в напреднала възраст общо са по-ниски от тези при по-млади доброволци. Следователно промяната в елиминирането на флуконазол при пациенти в напреднала възраст изглежда е свързана с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

#### Канцерогенеза

Няма данни за канцерогенен потенциал на флуконазол при мишки и при плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози от 2,5; 5 или 10 mg/kg/дн. (приблизително 2-7 пъти по-високи от препоръчаните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/дн., е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом.

#### Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 µg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява върху фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид  
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

4 години

#### Срок на годност след разреждане:

Химичната и физична 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 разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на 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.

*Видове опаковки:*

1 флакон, съдържащ 50 ml инфузионен разтвор, опакован в картонена кутия  
1 флакон, съдържащ 100 ml инфузионен разтвор, опакован в картонена кутия  
1 флакон, съдържащ 200 ml инфузионен разтвор, опакован в картонена кутия

5 флакона, всеки съдържа 50 ml инфузионен разтвор, опаковани в картонена кутия  
5 флакона, всеки съдържа 100 ml инфузионен разтвор, опаковани в картонена кутия  
5 флакона, всеки съдържа 200 ml инфузионен разтвор, опаковани в картонена кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Вижте точка 4.2 “Дозировка и начин на приложение”.

Преди употреба продуктът трябва да се прегледа за видимо замърсяване и промяна в цвета. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

Продуктът е само за интравенозна инфузия. Въпреки че не е нужно допълнително разреждане, Фунголон 2 mg/ml инфузионен разтвор може да се разреди с един от следните разтвори:

- а) Глюкоза 20 %
- б) Разтвор на Рингер
- в) Лактатен разтвор на Рингер
- г) Калиев хлорид в глюкоза
- д) Натриев хидроген карбонат разтвор 4,2 %
- е) 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.

Разтварянето трябва да се извърши при асептични условия. Разтворът трябва да се провери визуално за частици и промяна на цвета преди употреба. Разтворът може да се използва само ако е прозрачен и без наличие на частици.

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

Неизползваният лекарствен 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**

Per. № 20090265

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

Дата на първо разрешаване: 14.09.2004 г.

Дата на последно подновяване: 07.10.2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

