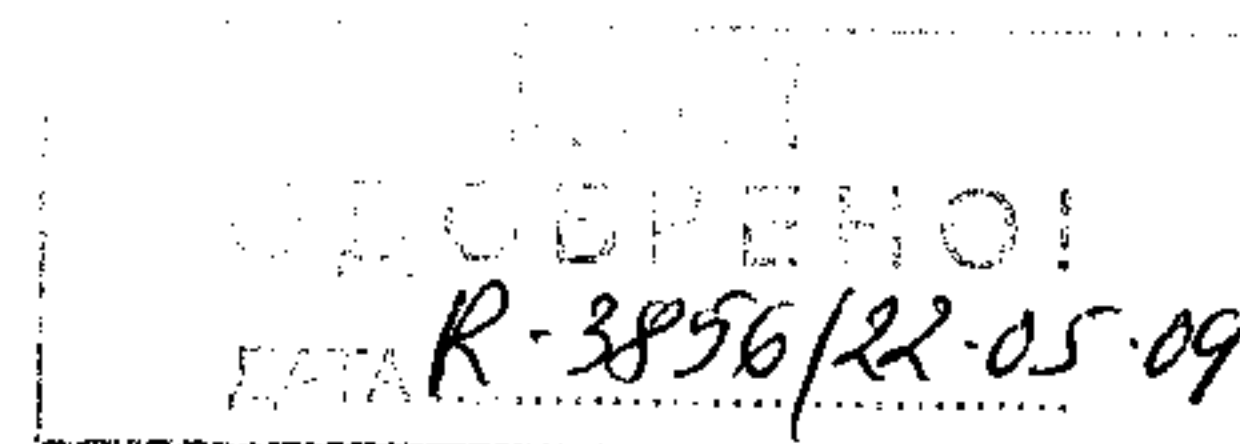


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
FUNGOLON®
ФУНГОЛОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
FUNGOLON 2mg/ml solution for infusion
ФУНГОЛОН 2mg/ml инфузионен разтвор



2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Криптококова болест, в т. ч. криптококов менингит и инфекции с различна локализация (белодробна, кожна). Продуктът се прилага при пациенти с нормална имунна система и при пациенти, заразени с вируса на СПИН, с органна трансплантация или друга причина за имунната супресия. Fungolon може да се прилага като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив при криптококва болест при пациенти със СПИН.
- Системна кандидоза, включително кандидемия, дисеминирана кандидоза или други форми на инвазивна кандида-инфекция: кандидозни перитонити, ендокардити, инфекции на очите, белодробни и уроинфекции. Продуктът се прилага при пациенти със злокачествени заболявания, пациенти в интензивни отделения, такива на цитотоксична и имunosупресивна терапия, или болни, при които съществуват други предразполагащи фактори за кандидозна инфекция.
- Кандидоза на лигавиците – орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонална кандидоза; Fungolon може да се прилага при пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани болни. Продуктът се прилага за предотвратяване на рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.
- Генитална кандидоза – остра и рекурентна вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите (три и повече епизода годишно). Кандидозен баланит.
- Профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.



- Дълбоки ендемични микози при имунокомпрометирани пациенти: кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По лекарско предписание! Продуктът се прилага като интравенозна инфузия.

Възрастни

- 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 на криптококовия менингит е 6-8 седмици след културелното негативиране на резултата от цереброспиналната течност. За предотвратяване на рецидив при болни със СПИН се препоръчват 200 mg веднъж дневно неопределено дълго време.
- При кандидемия 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 50-100 mg еднократно дневно в продължение на 7-14 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. За профилактика на рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН след първоначалния пълен курс на лечение продуктът може да се прилага в доза 150 mg един път седмично.
- При *профилактика* на кандидозата у пациенти с трансплантация на костен мозък Fungolon се прилага в доза от 50 до 400 mg еднократно дневно. При пациенти с тежка и продължителна неутропения, препоръчваната дневна доза е 400 mg еднократно дневно. Приложението на продукта трябва да започне няколко дни преди очакваното настъпване на неутропенията и да продължи 7 дни след покачване броя на неутрофилите над 1000 клетки/ml.
- При *дълбоки ендемични микози* дозата варира от 200 до 400 mg дневно за период от 2 години.

Продължението на лечението се определя индивидуално в рамките на:

11-24 месеца – кокцидиоидомикоза

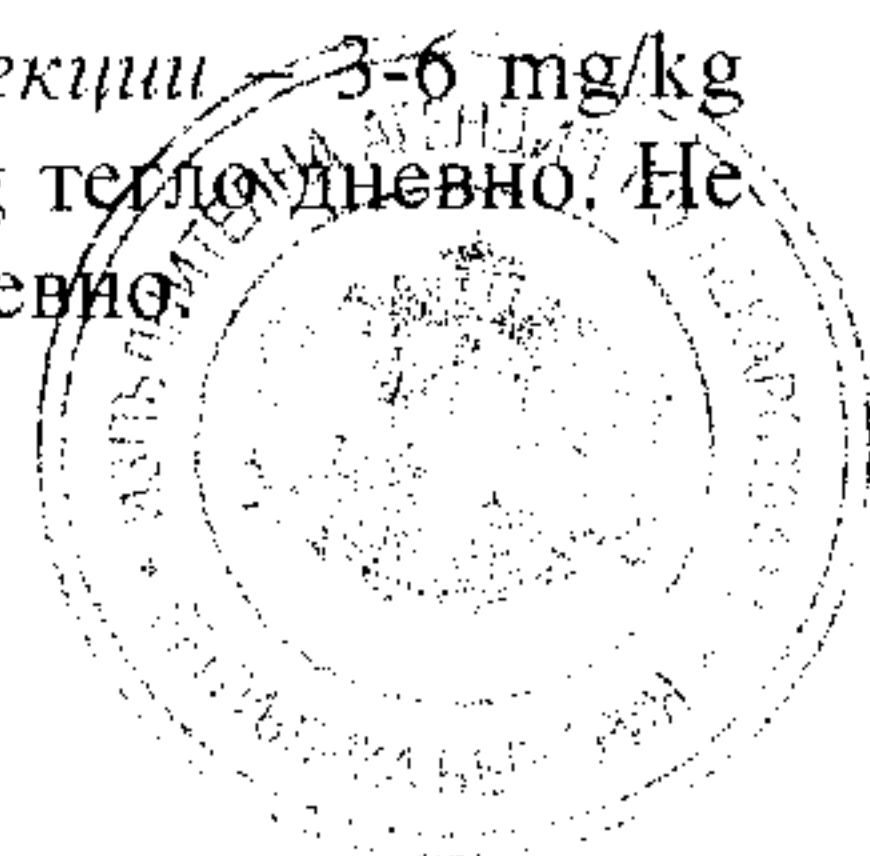
2-17 месеца – паракокцидоидомикоза

1-16 месеца – споротрихоза

3-17 месеца хистоплазмоза.

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

- Свръхчувствителност спрямо лекарственото вишиство или други азоли;
- Едновременно приемане с терфенадин, особено при пациенти на високи дози Fungolon;
- Едновременно прилагане с цизаприд.

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 кожните лезии 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

Антикоагуланти

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

Бензодиазетини



При комбинация с мидазолам се увеличана концентрацията на мидазолам и това може да доведе до психомоторни ефекти. Това е по-характерно при перорален Fungolon.

Циклоспорин

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

Хидрохлоротиазид

Комбинацията може да доведе до повишени плазмени концентрации на Fungolon в около 40%.

Фенитоин

При едновременно прилагане с Fungolon се повишава плазмената концентрация на фенитоин, което налага да се коригира неговата доза.

Рифампицин

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

Перорални сулфанилурейни продукти

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

Такролимус

Има съобщения за повишаване на плазмените концентрации на такролимус от Fungolon, както и за нефротоксичност. Това налага внимателно наблюдение на пациентите.

Терфенадин

Комбинацията е противопоказана при дози на Fungolon от 400 mg поради риск от удължаване на QT-интервала.

Теофилин

Съществува риск от теофилинова токсичност при пациенти на високи дози теофилин и Fungolon.

Зидовудин

Пациенти на тази комбинация трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции от страна на зидовудин.

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.
- *жлъчно-чернодробни* - 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 сулфонилурейни антидиабетични продукти.
- *централната нервна система* - много рядко могат да се наблюдават главоболие и припадъци.
- *кръвотворната система* - левкопения, тромбоцитопения;
- *кожа и подкожие* – обрив; алоpecia, ексфолиативни кожни промени; токсична епидермална некролиза;
- *имунни реакции* – анафилаксия,
- *сърдечно-съдови* – удължаване на QT-интервала, torsades de pointes.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

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

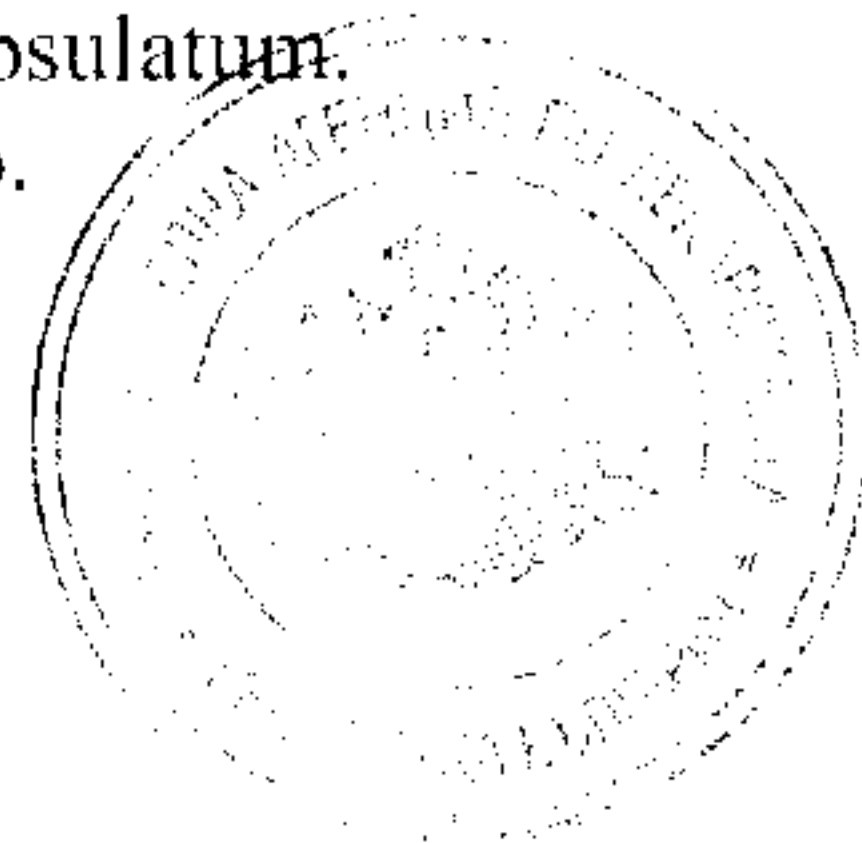
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код J02AC01

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

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 микрозомии. 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 вагиналния секрет са подобни на плазмените, постоянни стойности се постигат приблизително 8 часа след перорален прием и се поддържат на това ниво най-малко 24 часа.

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

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

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

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

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

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

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

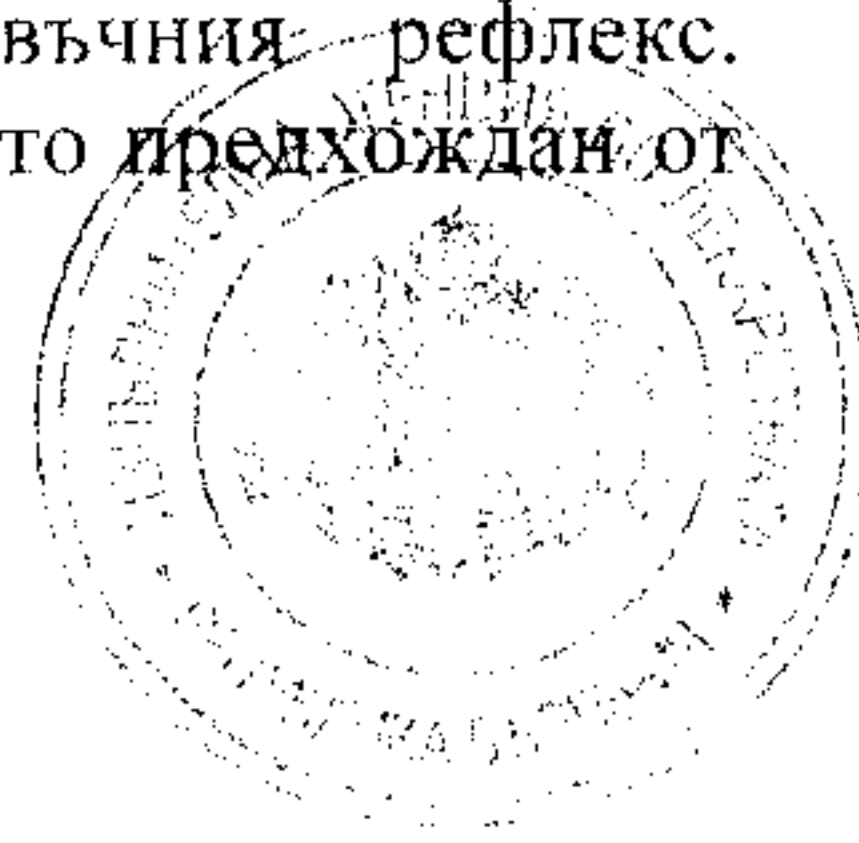
5.3.1. ТОКСИЧНОСТ

Остра токсичност (LD₅₀)

Острата токсичност (LD₅₀) 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.

Интотоксинацията 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 трансминазите при мъжки и женски плъхове, третирани с по-високите дози (100 и 400 mg/kg т.м.), намаляване на триглицеридите и холестерола у мъжките плъхове при дози 100 и 400 mg/kg т.м. и редуциране стойностите на хлоридите при мъжки и женски плъхове, третирани с доза 400 mg/kg т.м.

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

5.3.2. РЕПРОДУКТИВНОСТ

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

5.3.3. МУТАГЕННОСТ И ТЕРАТОГЕННОСТ

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

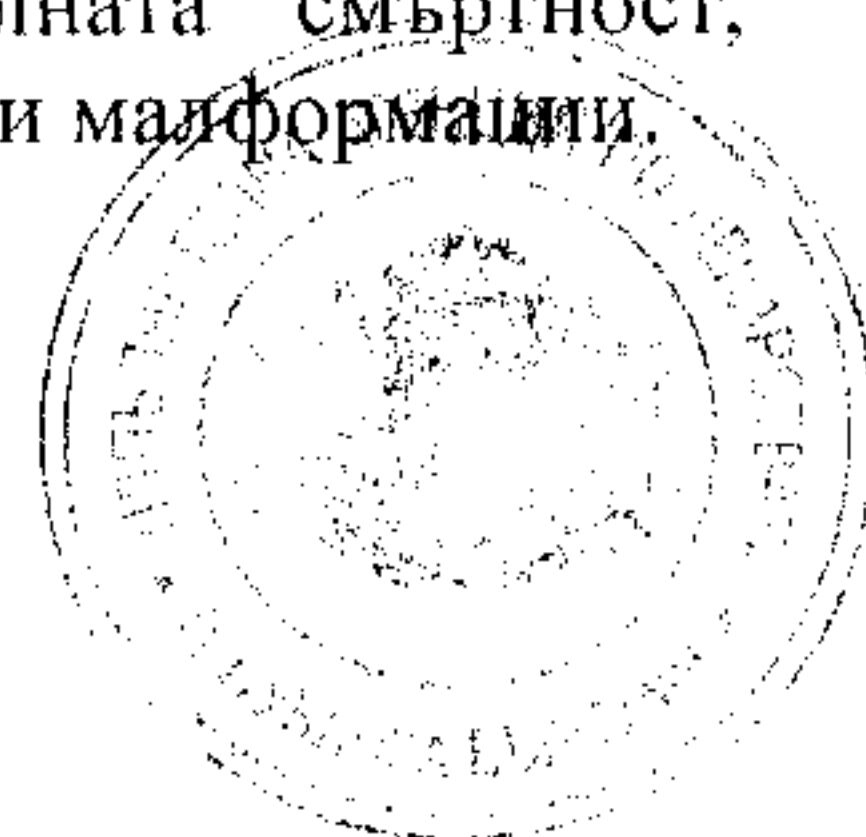
Наблюдавана е известна фетотоксичност - бъбречни вариации (разширение на бъбречното легенче) при плъхове, третирани с 125 mg/kg т.м. и допълнителни лумбални ребра от доза 25 и 125 mg/kg т.м., но този феномен е класифициран като анатомична вариация, а не като малформация у плъховете. Установено е увеличение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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА



Натриев хлорид
Вода за инжекции

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!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца !

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.

Да не се смесва с други лекарства преди инфузията.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба

„Антибиотик-Разград“ АД
ж.к. "Освобождение" бл.41, ет.4.ап.11
7200 Разград, България
Тел. 084613318

Производител

"Балканфарма-Разград" АД
бул."Априлско въстание" №68
7200 Разград, България
Тел. 084613318

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

20020545

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

:Май 2009

