

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлазон 50 mg капсули, твърди
Дифлазон 100 mg капсули, твърди
Дифлазон 150 mg капсули, твърди
Дифлазон 200 mg капсули, твърди

Diflazon 50 mg hard capsules
Diflazon 100 mg hard capsules
Diflazon 150 mg hard capsules
Diflazon 200 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000319/20/21/22
Разрешение №	63867-70 07-11-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула, твърда съдържа 50 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всяка капсула, твърда съдържа 100 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всяка капсула, твърда съдържа 150 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всяка капсула, твърда съдържа 200 mg флуконазол (*fluconazole*).

Помощни вещества с известно действие:

	50 mg капсули, твърди	100 mg капсули, твърди	150 mg капсули, твърди	200 mg капсули, твърди
лактоза	47,3 mg	94,6 mg	141,9 mg	189,2 mg
азорубин (E122)	/	/	/	5,38 x 10 ⁻² mg

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

50 mg: тялото на твърдата капсула е бяло със светлосиньо капаче; твърдата капсула съдържа бял до почти бял прах.

100 mg: тялото на твърдата капсула е бяло тяло със синьо капаче; твърдата капсула съдържа бял до почти бял прах.

150 mg: тялото и капачето на твърдата капсула са светлосини; твърдата капсула съдържа бял до почти бял прах.

200 mg: тялото на твърдата капсула бяло с тъмно виолетово капаче; твърдата капсула съдържа бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Дифлазон е показан при следните гъбични инфекции при възрастни:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4).
- Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4).
- Инвазивна кандидоза.
- Лигавична кандидоза, включително орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична кожнолигавична кандидоза.



- Хронична атрофична кандидоза на устната кухина (протезно възпаление на устата), ако зъбната хигиена или локално лечение не са достатъчни.
- Вагинална кандидоза, остра или рецидивираща; когато локалната терапия не е подходяща.
- Кандиден баланит, когато локалната терапия не е подходяща.
- Дерматомикози, включващи tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor и дермални инфекции с кандида, когато е показана системна терапия.
- Tinea unguium (онихомикоза), когато други средства не се считат за подходящи.

Дифлазон 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, заразени с ХИВ, които са с висок риск от рецидив.
- За да се намали заболяемостта от рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно).
- Профилактика на инфекции с кандида при пациенти с продължителна неутропения (като например пациенти със злокачествени хематологични заболявания, които получават химиотерапия или пациенти, претърпяващи трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (вж. точка 5.1).

Дифлазон е показан при новородени на термин, бебета, деца в ранна детска възраст, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Дифлазон се използва за лечение на лигавични кандидози (орофарингеални, езофагеални), инвазивни кандидози, криптококов менингит и при профилактика на инфекциите с кандида при имунокомпрометирани пациенти. Дифлазон може да бъде използван като поддържаща терапия за профилактика на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде назначено, преди да са получени резултатите от културелните изследвания и другите лабораторни проучвания; след като обаче тези резултати станат достъпни, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

Трябва да се обърне внимание на официалното ръководство за правилна употреба на противогъбични средства.

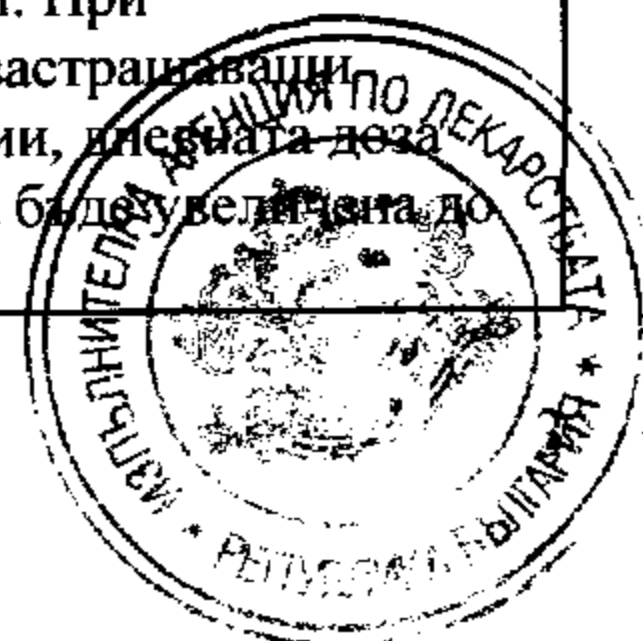
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

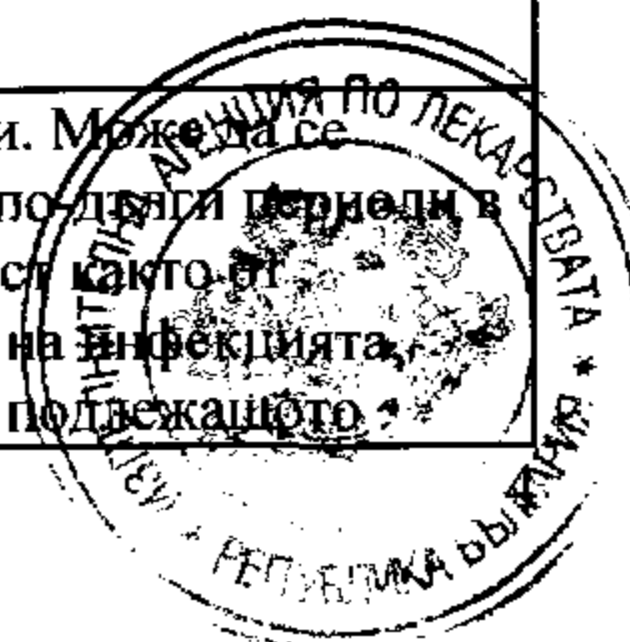
Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може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

Възрастни

Показание		Дозировка	Продължителност на лечението
Криптококоза	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 увеличавана до 800 mg



		до 400 mg дневно	
	Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
Кокцидиомикоза		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.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза през първия ден: 800 mg дневно 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.
Лечение на кандидоза на лигавиците	Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза през първия ден: 800 mg дневно 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.
	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.
	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 поддържащото



			имунно увреждане и инфекция.
Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	Езофагиална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	Остра вагинална кандидоза Кандидозен баланит	150 mg	Единична доза
	Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.
Дерматомикози	<i>tinea pedis</i> , <i>tinea corporis</i> , <i>tinea cruris</i> , <i>candida</i> инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea pedis</i> може да продължи до 6 седмици
	<i>tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици
	<i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg веднъж дневно	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израстне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани



Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		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 1000 клетки на mm ³ .
---	--	------------------	---

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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/min)	Процент от препоръчителната доза
> 50	100%
≤ 50 (без хемодиализа)	50%
Хемодиализа	100% след всяка хемодиализа

Пациентите на постоянна хемодиализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка хемодиализа; 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 дневна доза от 400 mg.

Както при подобни инфекции при възрастни, продължителността на лечението се основава на клиничния и микологичен отговор. Дифлазон се прилага като еднократна дневна доза.

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция, вижте дозирането 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 веднъж 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 веднъж 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 веднъж дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
Профилактика на Candida при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg веднъж 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.

Безопасността и ефективността при показанието за вагинална кандидоза при педиатричната популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението на вагинална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно.

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

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (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
Новородени на термин (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

Дифлазон 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.

Лекуващият лекар трябва да предпише най-подходящата фармацевтична форма и количество на активното вещество в зависимост от възрастта, теглото и дозата. Капсулната форма не е пригодна за употреба при кърмачета и малки деца. Съществуват перорални течни форми на флуконазол, които са по-подходящи при тази популация.

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели независимо от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлазон 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 Дифлазон 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 параксидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система

Дифлазон трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност

За кетоназол е известно, че причиняват надбъбречна недостатъчност, и това може да се види, макар и рядко, при приложение на флуконазол.

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

Хепатобилиарна система

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

Дифлазон 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.

Сърдечносъдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. Флуконазол предизвиква удължаване на QT чрез инхибиране на потока на йоните във волтажзависимите калеве канали (I_{Kr}). Удължаването на QT, причинено от други лекарствени продукти (като амиодарон), може да бъде увеличено посредством инхибиране на



цитохром P450 (CYP) 3A4. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлазон. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло. Пациентите с хипокалиемия и изявена сърдечна недостатъчност са изложени на повишен риск от поява на животозастрашаващи камерни аритмии и *torsades de pointes*.

Дифлазон 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 екфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). 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 наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също силен инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлазон 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).

Кандидоза

Проучванията показват повишаване на честотата на инфекциите с видове *Candida*, различни от *C. albicans*. Те често са естествено резистентни (напр. *C. krusei* и *C. auris*) или показват намалена чувствителност към флуконазол (*C. glabrata*). При такива инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия вследствие на неуспешно лечение. Поради това предписващите лекари се съветват да вземат предвид честотата на резистентност към флуконазол при различни видове *Candida*.

Специална информация за някои от съставките

Дифлазон съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна или частична дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Твърдите капсули 200 mg съдържат азо оцветителят азорубин (E122). Азо оцветителите могат да предизвикат алергични реакции.



Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа 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 сърдечносъдови 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 антимикотици 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

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).

Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти, която 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).

Едновременна употреба, която трябва да се използва с повишено внимание:

Амиодарон

Едновременното приложение на флуконазол с амиодарон може да доведе до потискане на метаболизма на амиодарон. Удължаване на QT-интервала е свързано с използването на амиодарон. Едновременното приложение на флуконазол и амиодарон е противопоказано (вж. точка 4.3).

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

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия, едновременно приложение на многократни дози хидрохлоротиазид при здрави доброволци, получаващи флуконазол, повишава плазмена концентрация на флуконазол с 40%. Ефект с такива измерения не трябва да налагат промяна в дозовия режим на флуконазол при пациенти, получаващи едновременно диуретици.

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 силен инхибитор на изоензим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизиращи от CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторира. 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).

Аброцитиниб

Флуконазол (инхибитор на CYP2C19, 2C9, 3A4) повишава експозицията на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб със 155%. Ако се прилага едновременно с флуконазол, коригирайте дозата на аброцитиниб, както е указано в информацията за предписване на аброцитиниб.

Алфентанил:

по време на съпътстващо лечение с флуконазол (400 mg) и алфентанил (20 µg/kg интравенозно) при здрави доброволци, AUC₁₀ на алфентанил се е увеличила 2 пъти 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 В

Едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин В 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 или индандионов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на антикоагуланта.

Бензодиазепини (краткодействащи), т.е. мидазолам, триазолам

След перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата 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 триазолам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триазолам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам 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 за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението концентрация/ефект.

Калциеви антагонисти

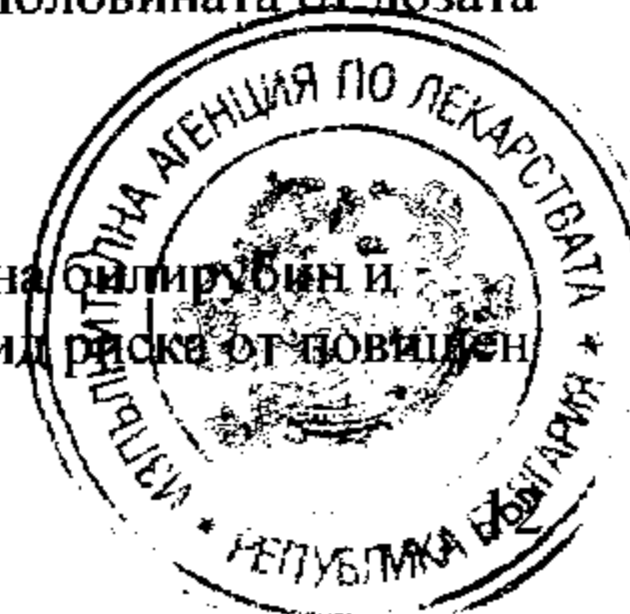
Някои калциеви антагонисти (нифедипин, израдипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизират чрез CYP3A4. Флуконазол има потенциал да повиши системната експозиция на калциевите антагонисти. Препоръчително е често мониториране на нежеланите лекарствени реакции.

Целекоксиб

По време на едновременното приложение на флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg) C_{max} и AUC на целекоксиб се повишава с 68% и 134% съответно. 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.

HMG-CoA редуктазни инхибитори

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава (дозозависимо), когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин (понижен чернодробен метаболизъм на статина). Ако е необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатининкиназата трябва да се мониторира. HMG-CoA редуктазните инхибитори трябва да се спрат, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатининкиназата или се диагностицира или предполага миопатия/рабдомиолиза. Възможно е да са необходими по-ниски дози HMG-CoA редуктазни инхибитори съгласно указанията в кратките характеристики на статините.

Ибрутиниб

Умерените инхибитори на CYP3A4, като флуконазол повишават плазмените концентрации на ибрутиниб и могат да повишат риска от токсичност. Ако такава комбинация не може да бъде избегната, намалете дозата на ибрутиниб на 280 mg веднъж дневно (две капсули) за времето на приложение на инхибитора и осигурете щателно клинично проследяване.

Ивакафтор (самостоятелно или в комбинация с лекарства от същия терапевтичен клас)

Едновременното приложение с ивакафтор – потенциатор на трансмембрания регулаторен белтък, наречен CFTR-протеин, повишава 3 пъти експозицията на ивакафтор и 1,9 пъти експозицията на хидроксиметил- ивакафтор (M1). Намаляване на дозата на ивакафтор (самостоятелно или комбиниран) е необходимо съгласно указанията в кратката характеристика на ивакафтор (самостоятелно или комбиниран).
mg.

Олапариб

Умерените инхибитори на CYP3A4 като флуконазол повишават плазмените концентрации на олапариб - едновременната им употреба не се препоръчва. Ако комбинацията не може да бъде избегната, дозата на олапариб трябва да бъде ограничена до 200 mg два пъти дневно.

Имуносупресори (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 P-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 (E-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.

Луразидон

Умерените инхибитори на CYP3A4, като флуконазол, могат да повишат плазмените концентрации на луразидон. Ако не може да се избегне съпътстващата употреба, намалете дозата на луразидон съгласно указанията на кратката характеристика на луразидон.

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 нежеланите лекарствени реакции и токсичност, свързани с НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин

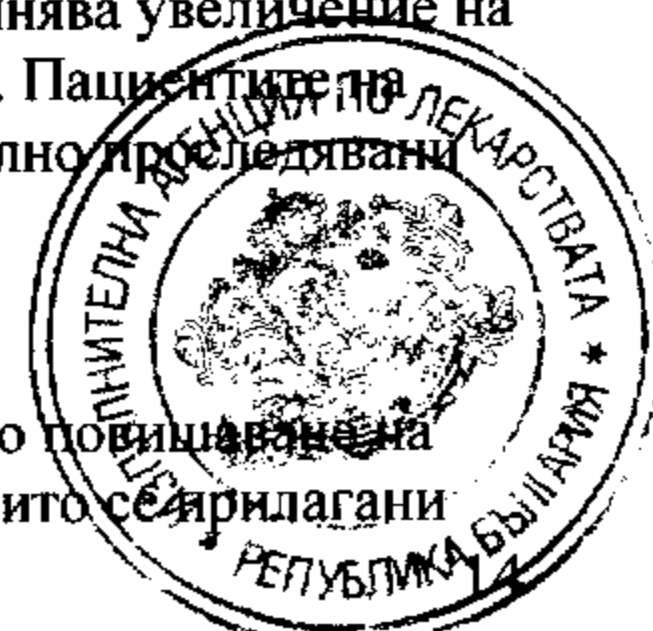
Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC_{24} на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторират, 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 увеит 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. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

Сулфанилурейни лекарствени продукти

Установено е, че флуконазол удължава серумния полуживот на едновременно прилаганите перорални сулфанилурейни средства (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.

Тофацитиниб

Експозицията на тофацитиниб е повишена, когато тофацитиниб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които предизвикват както умерено инхибиране на CYP3A4, така и мощно инхибиране на CYP2C19 (например, флуконазол). По тази причина се препоръчва намаляване на дозата на тофацитиниб до 5 mg веднъж дневно, когато се комбинира с такива лекарствени продукти.

Толваптан

Експозицията на толваптан е значително повишена (200% за AUC; 80% за C_{max}), когато толваптан - CYP3A4 субстрат, се прилага едновременно с флуконазол – умерен CYP3A4 инхибитор, с риск от значително увеличение на нежеланите реакции особено значителна диуреза, дехидратация и остра бъбречна недостатъчност. В случай на едновременна употреба дозата на толваптан трябва да бъде намалена, както е указано в информацията по предписването за толваптан, и пациентът трябва често да бъде проследяван за нежелани реакции, свързани с толваптан.

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 за ЦНС нежелани реакции.

Вориконазол: (инхибитор на CYP2C9, CYP2C19 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 с 84% и 74% съответно поради приблизително 45% намаление на пероралния клирънс на зидовудин. Полуживотът на зидовудин е също така удължен 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.

mg

Данните от няколко хиляди бременни жени, лекувани с кумулативна доза ≤ 150 mg флуконазол, приложени през първия триместър, не показват повишение на общия риск от малформации на фетуса. В едно голямо обсервационно кохортно проучване експозицията на перорален флуконазол през първия триместър се свързва с леко повишен риск от мускулно-скелетни малформации, съответстващи на приблизително 1 допълнителен случай на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози ≤ 450 mg, в сравнение с жени, лекувани с азоли за локално приложение, и на приблизително 4 допълнителни случая на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози над 450 mg. Коригираният относителен риск е 1,29 (95% CI 1,05 до 1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95% CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Има съобщения за многобройни вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три или повече месеца с високи дози (400-800 mg/дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между употребата на флуконазол и тези събития не е ясна.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Преди забременяване се препоръчва период на медикаментозно почистване от приблизително седмица (съответстващ на 5-6 полуживота) след единична доза или прекратяване на курса на лечение (вж. точка 5.2).



По време на бременност не трябва да се използва флуконазол в стандартни дози за кратковременни лечения, освен ако не е абсолютно необходимо.

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол във висока доза и/или с удължена схема, освен при потенциални животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации, сходни на тези в плазмата (вж. точка 5.2). Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 150 mg флуконазол. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол. Ползите от кърменето за развитието и здравето трябва да се вземат предвид заедно с клиничните нужди на майката от флуконазол и да се съпоставят с възможните нежелани реакции от флуконазол при кърмачето или от основното състояние на майката.

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 Дифлазон 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 Дифлазон и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани реакции

Резюме на профила на безопасност

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с лечението с флуконазол (вж. точка 4.4).

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 били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлазон със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10\ 000$ и $\leq 1/1\ 000$); Много редки: ($\leq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия	
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние		



Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замайване, нарушения на вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж		
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата		
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазат а (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазат а (вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив* (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	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, алоpecia	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4.)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска		



* включително фиксиран лекарствен обрив

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, с изключение на показанието за генитална кандидоза, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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. Тричасова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

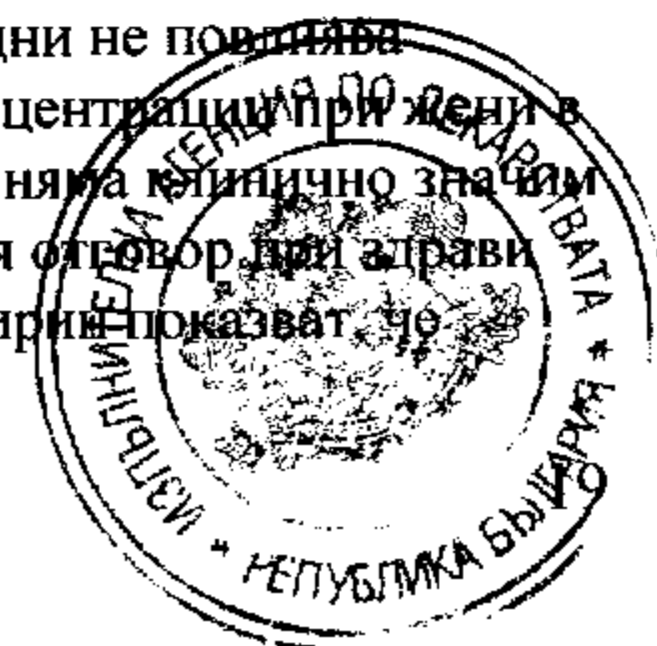
АТС класификация

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови и тетразолови производни, АТС код: J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимикотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа- метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимикотичната 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 повишава плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детородна 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 антимикотична активност *in vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва намалена чувствителност към флуконазол, докато *C. krusei* и *C. auris* са резистентни към флуконазол. Минималната инхибираща концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC) и епидемиологичната гранична стойност (epidemiological cut-off value, ECOFF) на флуконазол за *C. guilliermondii* са по-високи от тези за *C. albicans*.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatitidis*, *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 между 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 антимикотични 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.

При обичайно чувствителни видове *Candida* най-често срещаният механизъм на развитие на резистентност включва целевите ензими на азоли, които са отговорни за биосинтезата на ергостерол. Резистентността може да бъде причинена от мутация, повишено производство на ензим, ефлуксни механизми на лекарството или развитието на компенсаторните пътища.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често имат присъща намалена чувствителност (*C. glabrata*) или резистентност към флуконазол (напр. *C. krusei*, *C. auris*). При такива инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия. Механизмите на резистентност не са напълно изяснени при някои вътрешно резистентни (*C. krusei*) или новопоявили се (*C. auris*) видове *Candida*.

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

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни 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 (2020-версия 3; Европейски комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства, противогъбични средства, таблици с гранични стойности за интерпретация за MIC, версия 10.0, в сила от 2020-02-04) 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 AS ≤/R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	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.

* = Целият *C. glabrata* в категория „I“. MIC спрямо *C. glabrata* трябва да се интерпретират като резистентни, когато са над 16 mg/L. Категорията на чувствителност (≤ 0.001 mg/L) е просто за избягване на неправилна класификация на „I“ шамовете като „S“ шамове. „I“-чувствителни, повишена експозиция: микроорганизмът е категоризиран като „чувствителен, повишена експозиция“, когато има голяма вероятност за терапевтичен успех, тъй като експозицията на средството е увеличена чрез коригиране на дозовия режим или чрез неговата концентрация на мястото на инфекцията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са сходни след интравенозно или перорално приложение.

Абсорбция

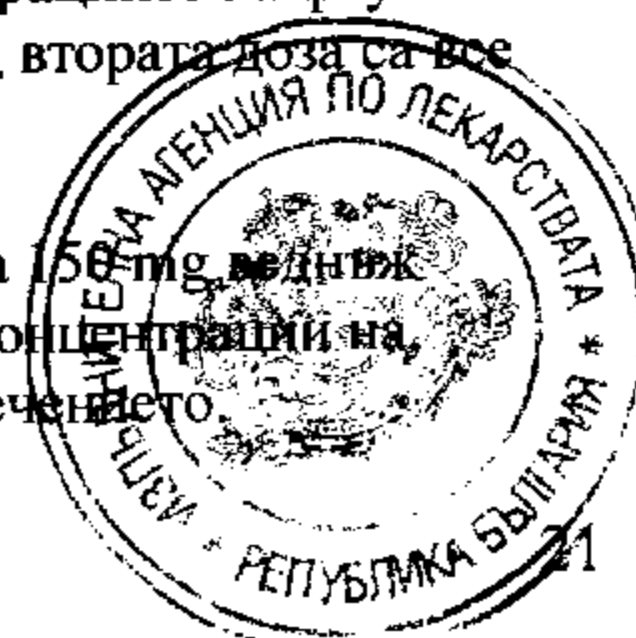
След перорално приложение флуконазол се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90% от концентрациите, които се достигат след интравенозно въвеждане. Абсорбцията от гастроинтестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации 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 многократно 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 $\mu\text{g/g}$ и седем дена след прекратяване на лечението е все още 5,8 $\mu\text{g/g}$. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на флуконазол в стратум корнеум на седмия ден са 23,4 $\mu\text{g/g}$ и съответно седем дни след втората доза са все още 7,1 $\mu\text{g/g}$.

Концентрацията на флуконазол в ноктите след 4 месеца лечение при доза 150 mg веднъж седмично е съответно 4,05 $\mu\text{g/g}$ при здрави и 1,8 $\mu\text{g/g}$ 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 умерен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така е мощен 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 по време на кърмене

В едно фармакокинетично проучване при десет кърмещи жени, които временно или за постоянно са спрели кърменето на своите деца, се прави оценка на концентрациите на флуконазол в плазмата и в майчиното мляко в продължение на 48 часа след еднократна доза флуконазол от 150 mg. Флуконазол се открива в кърмата в средна концентрация приблизително 98% от тези в майчината плазма. Средният пик на концентрацията в кърмата е 2,61 mg/l 5,2 часа след приема на дозата. Очакваната дневна доза на флуконазол за кърмачето от майчината кърма (приема се, че средната консумация на мляко от 150 ml/kg/ден) въз основа на средния пик на концентрацията в кърмата е 0,39 mg/kg/ден, което е приблизително 40% от препоръчителната доза за новородени (възраст под 2 седмици) или 13% от препоръчителната доза за кърмачета за лигавична кандидоза.

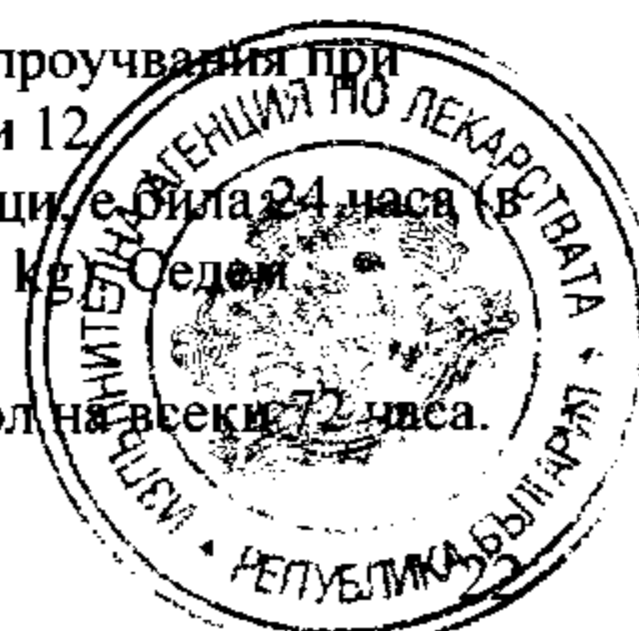
Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при дозировка от 1 mg/kg. Средният плазмен елиминационен полуживот е вариал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на елиминационният полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с елиминационният полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седмичен прием на флуконазол на всеки 72 часа. Пациентите са завършили протокола;

Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа.



Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (вариращо от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (вариращо от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (вариращо от 27 до 68 часа) на тринадесетия ден. Площта под кривата (mcg.h/ml) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 – 734) на седмия и е намаляла средно до 360 (от 167 до 566) на тринадесетия ден. Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1183 (от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (от 510 до 2130) на седмия и 1328 (от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$, 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_{max} . В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство, екскретирано с урината (0 – 24 ч., 22%) и изчисленият бъбречен клирънс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) при пациенти 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 са свързани с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Ефекти при неклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен превишават експозицията при хората, което има 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.

Мутагенеза

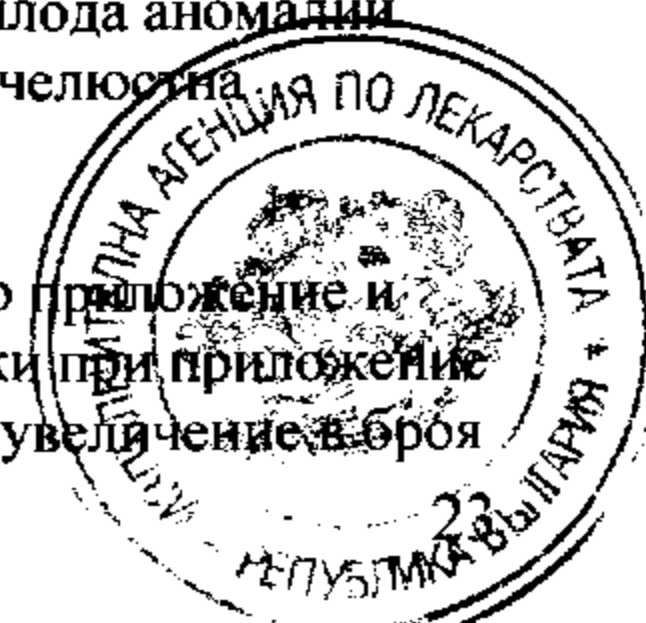
Флуконазол, с или без метаболитно активиране, е показал отрицателен резултат в тестове за мутагенност при 4 щама от *Salmonella typhimurium* и в миши лимфом L5178Y – система. Цитогенетични проучвания *in vitro* (клетки от миши костен мозък, след перорален прием на флуконазол) и *in vitro* (лимфоцити от хора, изложение на флуконазол при доза 1000 $\mu\text{g/ml}$) не показват данни за хромозомни мутации.

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 mg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, няма ефект върху фертилитета на женски или мъжки плъхове или с парентерални дози от 5, 25 или 75 mg/kg.

Не са наблюдавани ефекти при 5 или 10 mg/kg; увеличение на анатомичните варианти при плода (допълнителни ребра, дилатация на бъбречното легенче) и забавяне в осификацията са наблюдавани при 25 и 50 mg/kg и по-високи дози. При дози, вариращи от 80 mg/kg до 320 mg/kg са повишени ембрионална смъртност при плъхове и аномалии на плода аномалии които включват вълнообразни ребра, цепнато небце и отклонения в кранио-челюстна осификация.

Наблюдавано е леко забавяне началото на раждането при 20 mg/kg перорално приложение и дистокия и удължаване на раждането са били наблюдавани при няколко майки при приложение на 20 mg/kg и 40 mg/kg интравенозно. Нарушенията в раждането касаят леко увеличение в броя



на мъртвородените малки и намаляване на неонатална преживяемост при тези нива на дозата. Тези ефекти върху раждането се дължат на действието на специфични естроген-понижаващи свойства, произвеждани при високи дози флуконазол. Тези хормонални промени не са наблюдавани при жени, лекувани с флуконазол (виж точка 5.1).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на капсулата:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат.

50 mg капсулна обвивка:

желатин

титанов диоксид (E171)

син оцветител V (E131)

100 mg капсулна обвивка:

желатин

титанов диоксид (E171)

син оцветител V (E131)

150 mg капсулна обвивка:

желатин

титанов диоксид (E171)

син оцветител V (E131)

200 mg капсулна обвивка:

желатин

титанов диоксид (E171)

индиготин (E132)

азорубин (E122)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 7 капсули, твърди от 50 mg (1 блистерна опаковка със 7 капсули), в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 28 капсули, твърди от 100 mg (4 блистерни опаковки със 7 капсули), в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 1 капсула, твърда от 150 mg (1 блистерна опаковка с 1 капсули), в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 7 капсули, твърди от 200 mg (1 блистерна опаковка със 7 капсули), в кутия.



Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 20 капсули, твърди от 200 mg (2 блистерни опаковки с 10 капсули), в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дифлазон 50 mg – Рег.№ 20000319
Дифлазон 100 mg – Рег.№ 20000320
Дифлазон 150 mg – Рег.№ 20000321
Дифлазон 200 mg – Рег.№ 20000322

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

Дата на първо разрешение: 08.06.2000 год.
Дата на последно подновяване: 10.02.2011 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

27 Октомври 2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

