

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлазон 2 mg/ml инфузионен разтвор  
Diflazon 2 mg/ml solution for infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 ml от инфузионния разтвор (1 флакон) съдържат 200 mg флуконазол (*fluconazole*) (1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2 mg флуконазол (*fluconazole*)).

Помощни вещества с известно действие:  
натрий (3,538 mg или 0,1538 mmol/ml)

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор  
Разтворът е бистър, безцветен.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010518
Разрешение №	63884 / 07-11-2023
ВГ/МА/МР -	
Обработка №	

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Дифлазон е показан за лечение на следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1).

Дифлазон 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 кожно-лигавична кандидоза.
- Хронична перорална атрофична кандидоза (възпаление на устата в резултат на носене на протеза), ако зъбната хигиена и локално лечение са недостатъчни.

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, инфектирани с ХИВ, които са изложени на висок риск от поява на рецидив.
- Профилактика на кандидозни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като например пациенти с хематологични злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия или пациенти, след трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

Дифлазон е показан при новородени, малки деца, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Дифлазон може да се използва за лечение на кандидоза на лигавицата (орофарингеална или езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококов менингит и профилактика на кандидозни инфекции при имунокомпрометирани пациенти. Дифлазон може да се използва като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).



Лечението може да започне преди да са известни резултатите от културите и другите лабораторни изследвания, обаче, след като тези резултати да станат достъпни, анти-инфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на противогъбичните лекарства.

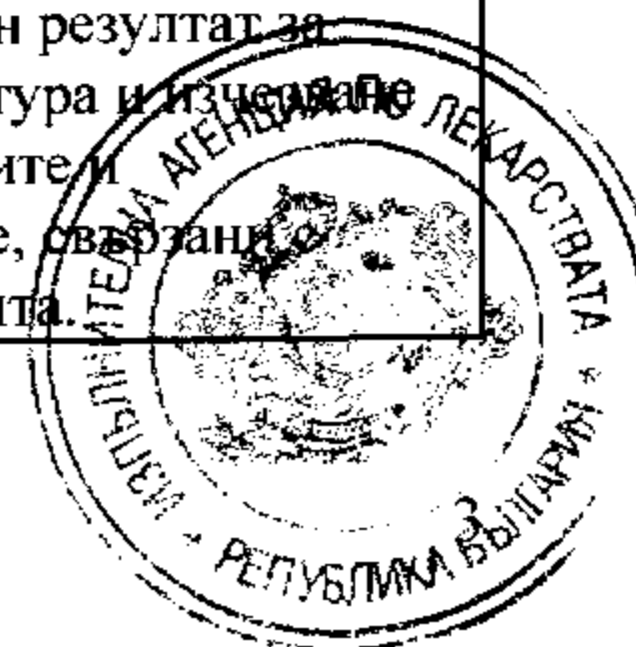
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозата се определя според естеството и тежестта на инфекцията. При инфекции, при които е необходимо флуконазол да се прилага многократно, продължителността на лечението се определя, докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рекурентни пристъпи на инфекцията.

##### Възрастни:

Показания		Дозировка	Продължителност на лечението
Криптококоза	Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg на 1-ви ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено най-малко 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	Поддържаща терапия, за да се предотврати рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	За неопределено време при дневна доза от 200 mg
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg	11 месеца до 24 месеца или повече в зависимост от пациента. 800 mg дневно може да се прилага за някои инфекции и особено за менингеална болест
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза: 800 mg на 1-ви ден Последваща доза: 400 mg дневно	По принцип, препоръчаната продължителност на лечението за кандидемия е 2 седмици след първия отрицателен резултат за кръвна култура и изчезване на признаците и симптомите, свързани с кандидемията.



<b>Лечение на лигавични кандидоза</b>	Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg на 1-ви ден Последваща доза от 100 mg до 200 mg дневно	От 7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). Дълги периоди може да се прилага при пациенти с тежко увредена имунна функция
	Езофагеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg на 1-ви ден Последваща доза от 100 mg до 200 mg дневно	От 14 до 30 дни (до достигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). Дълги периоди може да се прилага при пациенти с тежко увредена имунна функция
	Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	От 7 до 21 дни. Дълги периоди може да се прилага при пациенти с тежко увредена имунна функция.
	Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Продължителни периоди в зависимост и от тежестта на инфекцията или увреждане на имунната система и инфекцията
<b>Превенция на рецидив на лигавична кандидоза при пациенти, заразени с ХИВ, които са изложени на висок риск от поява на рецидив</b>	Орофарингеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично.	За неопределено дълъг период от време при пациенти с хронична имунна супресия
	Езофагеална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	За неопределено дълъг период от време при пациенти с хронична имунна супресия
<b>Профилактика на кандиди инфекции при пациенти с продължителна неутропения</b>		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи в продължение на 7 дни след възстановяване от неутропенията, след като броят на неутрофили е повиши над $1000 \text{ cells/mm}^3$ .

Специални популации



### Възрастни

Дозата трябва да се коригира въз основа на бъбречната функция (виж "Бъбречно увреждане").

### Бъбречно увреждане

Дифлазон се екскретират предимно чрез урината като непроменено активно вещество. Не са необходими корекции при лечение с еднократна доза. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, които ще получат многократни дози флуконазол, трябва да се започне с начална доза от 50 mg до 400 mg, въз основа на препоръчителната дневна доза за заболяването. След тази първоначална натоварваща доза, дневната доза (по показание) трябва да се основава съгласно следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчителната доза
> 50	100 %
≤ 50 (без хемодиализа)	50 %
Редовна хемодиализа	100 % след всяка хемодиализа

Пациентите на редовна хемодиализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка хемодиализа; в дните без диализа, пациентите трябва да получат намалена доза според техния креатининов клирънс.

### Чернодробно увреждане

Налични са ограничени данни за употреба при пациенти с чернодробно увреждане, затова флуконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Педиатрична популация:

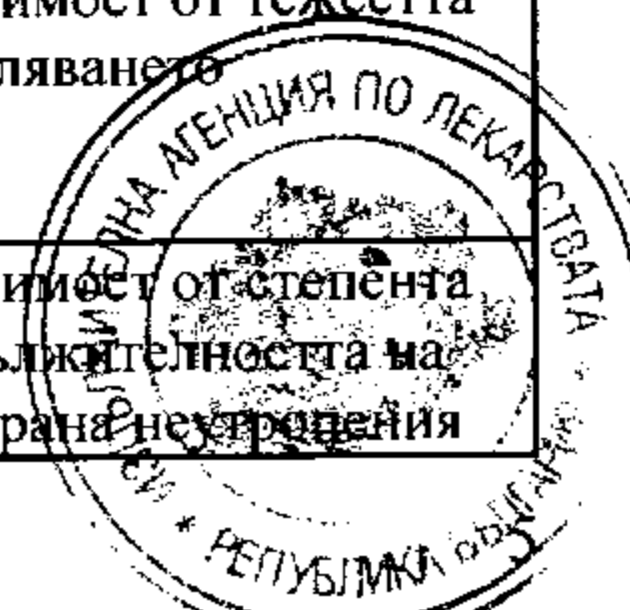
Максималната доза от 400 mg дневно не трябва да бъде превишавана при педиатричната популация.

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

При педиатрични пациенти с нарушена бъбречна функция, вижте приложение "Бъбречно увреждане". Фармакокинетиката на флуконазол не е проучван при педиатричната популация с бъбречна недостатъчност ("новородени новородени", които често проявяват предимно бъбречна незрялост, виж по-долу).

### Новородени, малки деца и деца (от 28 дни до 11 годишна възраст):

Показание	Дозировка	Препоръки
Кандидоза на лигавицата	Начална доза: 6 mg/kg Последващи дози: 3 mg/kg веднъж дневно	Началната доза може да се използва на първия ден, за да се постигне равновесно състояние на нивата по-бързо
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 рецидив	Доза: 6 mg/kg веднъж дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg веднъж дневно	В зависимост от степента и продължителността на индуцирано неуравнение



		(виж Възрастни дозировка)
--	--	---------------------------

*Юноши (на възраст от 12 до 17 години):*

В зависимост от телото и пубертетното развитие, лекарят ще трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходящата. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол, отколкото възрастните. Една доза от 100, 200 и 400 mg при възрастните съответства на 3, 6 и 12 mg/kg доза при деца, за да се получи сравнима системна експозиция.

*Новородени (0 до 27 дни):*

Новородените отделят флуконазол бавно.

Има няколко фармакокинетични данни в подкрепа на тази дозировка при новородените (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени (0 до 14 дни)	Същата доза в mg/kg, както и за новородени, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа	Максималната доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа не трябва да бъде превишавана
Новородени (от 15 до 27 дни)	Същата доза в mg/kg, както и за новородени, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа	Максималната доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа не трябва да бъде превишавана

Начин на приложение

Дифлазон може да се прилага през устата или чрез интравенозна инфузия, като начина на приложение зависи от клиничното състояние на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален начин на приложение, или обратно, няма нужда за промяна на дневната доза.

Лекуващият лекар трябва да предпише най-подходящата фармацевтична форма и количество на активното вещество в зависимост от възрастта, телото 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.

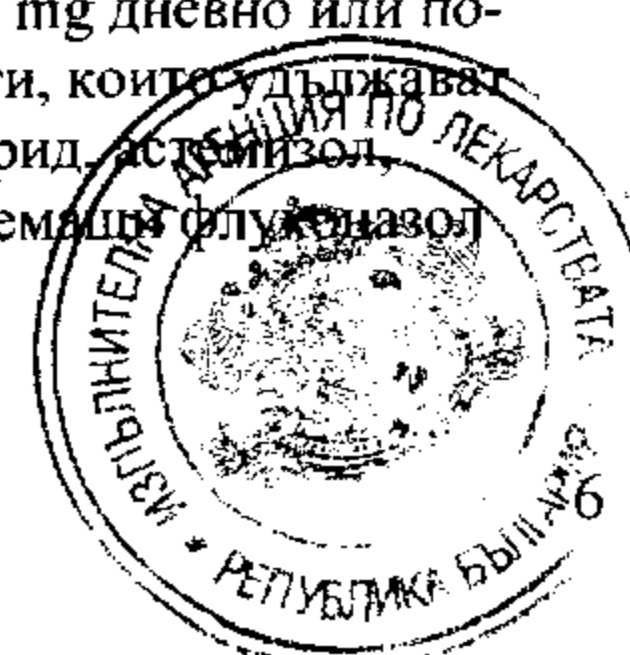
Интравенозната инфузия трябва да се прилага със скорост не по-висока от 10 ml/ минута. Дифлазон е инфузионен разтвор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като всеки 200 mg (флакон 100 ml), съдържа 15 mmol Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>. Тъй като Дифлазон е разреден разтвор на натриев хлорид, при пациенти, които са на диета с ограничен прием на натрий или течности, трябва да се обмисли скоростта на прилагане на разтвора.

За инструкция за работа с продукта, вижте точка 6.6.

**4.3 Противопоказания**

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

Въз основа на данните от проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с използването на многократно дозиране, е противопоказано едновременното лечение с терфенадин при пациенти, които получават многократно флуконазол 400 mg дневно или по-високи дози. Едновременното приложение на други лекарствени продукти, които удължават QT интервала и които се метаболизират през ензима CYP3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точка 4.4 и 4.5).





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

##### Tinea capitis

Флуконазол е проучен за лечение на *tinea capitis* при деца. Доказано е, че не превъзхожда гризеофулвин и общият процент на успех е по-малко от 20%. Следователно, Дифлазон не трябва да се използва за лечение на *tinea capitis*.

##### Криптококоза

Доказателствата за ефикасността на флуконазол при лечение на криптококоза с друга локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява даване на препоръки за дозиране.

##### Дълбоки ендемични микози

Доказателства за ефикасността на флуконазол при лечение на други форми на ендемични микози, като *паракоксидиоидомикоза*, *кожно-лимфна споротрихоза* и *хистоплазмоза* е ограничен, което не позволява даване на конкретни препоръки за дозиране.

##### Бъбречна система

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

##### Надбъбречна недостатъчност

Известно е, че кетоконазолът причинява надбъбречна недостатъчност и това, макар и рядко, може да се наблюдава и при флуконазол.

Относно надбъбречната недостатъчност, свързана с едновременното лечение с преднизон, вижте точка 4.5 „Ефекти на флуконазол върху други лекарствени продукти“.

##### Хепато-билиарна система

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

Дифлазон се свързва с редки случаи на тежка чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, предимно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е наблюдавана очевидна връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е обратима при спиране на терапията.

Пациентите, които развиват отклонения в чернодробните функционални тестове по време на терапия с флуконазол, трябва да се проследяват внимателно за развитието на по-сериозни увреждания на черния дроб.

Пациентът трябва да бъде информиран за насочващи симптоми на тежки чернодробни ефекти (астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението на флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът трябва 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 калевни 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, има 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 рискови фактори, като например структурни сърдечни заболявания, електролитни аномалии и съпътстващо лечение, което може да е допринесло допълнително за това. Пациентите с хипокалциемия 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 повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния. Едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 са противопоказани (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Халофантрин

Халофантрин е показал, че удължава QTc интервала в препоръчаната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. Едновременната употреба на флуконазол и халофантрин следователно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Кожни реакции

Пациентите рядко са развити ексфолиативни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, по време на лечение с флуконазол. Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Болните от СПИН са по-склонни към развитие на тежки кожни реакции спрямо други лекарствени продукти. Ако при пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, възникне обрив, за който се смята, че е свързан с приема на флуконазол, по-нататъшно лечение с този лекарствен продукт трябва да се преустанови. Ако пациентите с инвазивни / системни гъбични инфекции развиват обриви, те трябва да се проследят внимателно като приема на флуконазол се прекратява, ако развият булозни лезии или еритема мултиформе.

#### Свръхчувствителност

Има редки съобщения за случаи на анафилаксия (вж. точка 4.3).

#### Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол също е и силен инхибитор на CYP2C19. Пациентите, лекувани с флуконазол, които приемат едновременно лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, метаболизиращи се чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

#### Терфенадин

Едновременното приложение на флуконазол в дози, по-ниски от 400 mg на ден с терфенадин трябва внимателно да се мониторира. (вж. точки 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*.

#### Помощни вещества

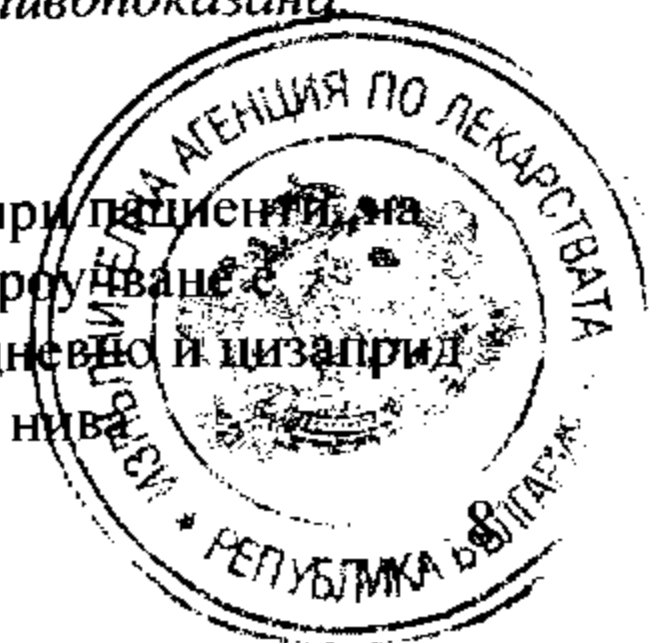
Този лекарствен продукт съдържа 353,8 mg (15,38 mmol) натрий на флакон (100 ml), които са еквивалентни на 17,7% от препоръчителния максимален дневен прием от СЗО от 2 g натрий за възрастен. Да се вземе под внимание от пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

### **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 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.





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 QT - 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 (виж 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 (виж точка 4.3).

#### Хинидин

Въпреки че не е проучено *in vitro* или *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Използването на хинидин е свързано с удължаване на QT и рядка поява на *torsade de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### Еритромицин

Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (виж точка 4.3).

*Едновременната употреба със следните лекарствени продукти не се препоръчва:*

#### Халофантрин

Флуконазол може да увеличи плазмената концентрация на халофантрин, поради инхибиращ ефект върху CYP3A4. Едновременната употреба на флуконазол и халофантрин има потенциал да увеличи риска от кардиотоксичност (удължен QT интервала, *torsades de pointes*) и следователно 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).



*Едновременната употреба със следните лекарствени продукти изисква 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.

Проучвания за взаимодействия са показали, че когато перорален флуконазол се прилага едновременно с храна, циметидин, антиациди или след общото облъчване на организма след трансплантация на костен мозък, няма клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

##### Хидрохлоротиазид

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия е наблюдавано, че едновременно приложение на многократни дози хидрохлоротиазид при здрави доброволци, получаващи флуконазол, води до повишаване на 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 също е силен инхибитор на изоензим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизирани от CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва стриктно 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).

##### 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

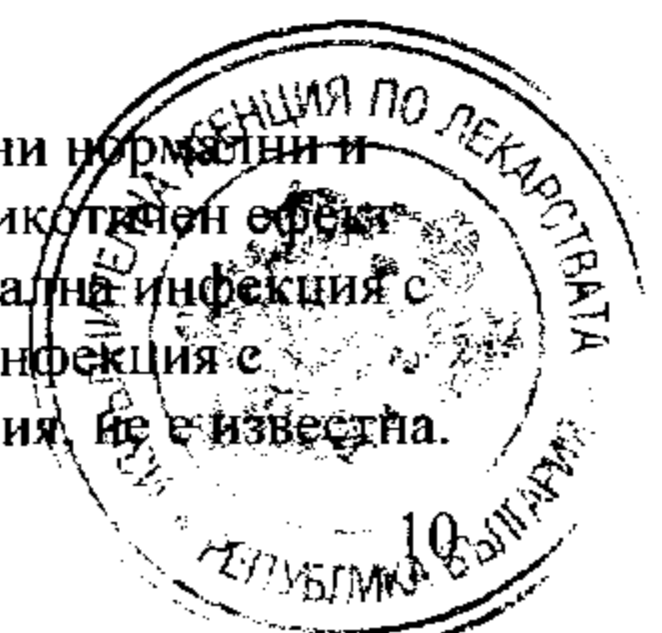
При едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци площта под кривата на алфентанил AUC<sub>10</sub> се повишава 2-кратно, вероятно поради инхибиране на CYP3A4. Може да е необходимо адаптиране на дозата на алфентанил.

##### 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 антимикотичен 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 пост-маркетинговия опит, както и при другите азолови антимикотични 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. При едновременно лечение с флуконазол и варфарин протромбиновото време се удължава до 2 пъти като това вероятно се дължи на инхибиране на метаболизма на варфарин чрез CYP2C9.

Протромбиновото време при пациенти, приемащи кумаринов или индандионов тип антикоагуланти едновременно с флуконазол, 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 приемане на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg перорално увеличава AUC на мидазолам и полуживота 3,7 пъти и 2,2 пъти, респективно. Флуконазол 200 mg дневно, прилаган едновременно с триаололам 0.25 mg пер орално увеличава AUC на триаололам и полуживота 4,4 пъти и 2,3 пъти, респективно. При едновременно приложение с флуконазол са наблюдавани засилване и удължаване на ефекта на триаололам.

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 като е наблюдавано повишаване на серумните концентрации на карбамазепин с 30%. Съществува риск от развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция на дозата на карбамазепин в зависимост от отношението 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. Може да е необходимо намаляване на дозата на целекоксиб наполовина, 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

Има съобщение за един фатален случай на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при рандомизирано кръстосано проучване със здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложи корекция 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 през CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или през 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 креатинкиназата 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 значително повишава концентрацията и AUC на циклоспорин. При едновременно лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2.7 mg/kg/day) е наблюдавано 1,8-кратно увеличение на AUC на циклоспорин. Тази комбинация може да се използва след намаляване на дозата на циклоспорин в зависимост от циклоспориновата концентрация.

Еверолимус: Въпреки, че не е проучван *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да увеличи 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-3174) 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 лекарства

$C_{max}$  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 НСПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

### Фенитоин

Флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното повторно приложение на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно може да доведе до повишаване на  $AUC_{24}$  на фенитоин със 75 % и  $C_{min}$  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 на саквинавир с приблизително 50%,  $C_{max}$  с приблизително 55% и намалява клирънса на саквинавир с приблизително 50% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействието със саквинавир / ритонавир не е проучено и не може да бъде описано. Може да се наложи адаптиране на дозата на саквинавир.

### 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<sub>max</sub>), 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. винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект 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 (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

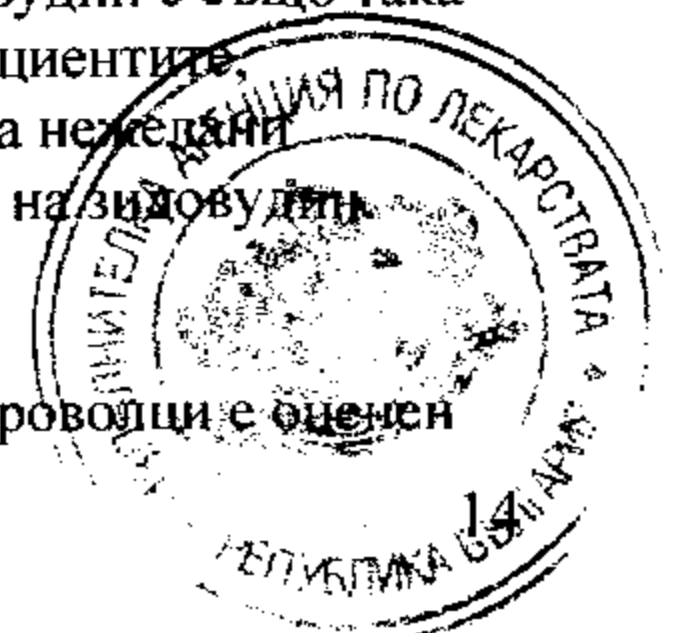
Едновременното приложение на перорален вориконазол (400 mg Q12h за 1 ден, след това на 200 mg Q12h за 2,5 дни) и перорален флуконазол (400 mg на ден 1, след това 200 mg Q24h, в продължение на 4 дни) при 8 здрави мъже, доведе до увеличение в C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> на вориконазол от средно от 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), съответно. Понижаване на дозата и / или честотата на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект не са установени. Препоръчителен е мониторинг на нежеланите реакции на вориконазол, ако вориконазол се използва последователно след флуконазол.

### Зидовудин

Флуконазол повишава C<sub>max</sub> 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 наложи понижаване на дозата на зидовудин.

### Азитромицин

В открито, рандомизирано, тройно-кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен





ефектът на единична перорална доза азитромицин 1200 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 съответни 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  $\leq 150$  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  $\leq 450$  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 синостоza) при деца, чиито майки са лекувани 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 1 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.

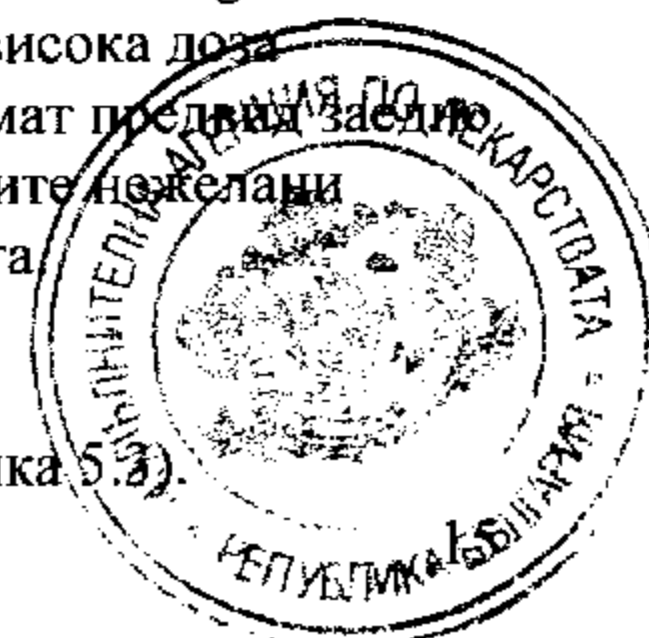
#### Кърмене

Флуконазол се открива в кърмата в концентрации, сходни на тези в плазмата (вж. точка 5.2).

Кърменето може да продължи след еднократна употреба на стандартна доза от 150 mg флуконазол. Кърмене не се препоръчва при многократна употреба или след висока доза 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 повлиява 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 ефектите на Дифлазон върху способността за шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциала за виене на свят или гърчове (вж. точка 4.8) по време на приема на Дифлазон и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако се появи някой от тези симптоми.

#### 4.8 Нежелани лекарствени 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-често (> 1/10) съобщаваните нежелани реакции са главоболие, болки в корема, диария, гадене, повръщане, повишаване на аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата, повишение 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: (>1/10); Чести: (>1/100 и <1/10); Нечести: (> 1/1 000 и <1/100); Редки: (> 1/10 000 и <1/1 000); Много редки: (< 1/10 000), с неизвестна честота (не могат да бъдат установени от наличните данни).

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	Хипертриглицеремия хиперхолестеролемия, хипокалемия	
Психични нарушения		Безсъние, сънливост		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, замайване, парестезия, нарушения на вкуса	Тремор	
Нарушения на ухото и лабиринта		Замайване		
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (виж точка 4.4), увължаване на QT интервала (виж точка 4.4)	
Стомашно- чревни нарушения	Абдоминална болка, диария, гадене, повръщане	Констипация, диспепсия, метеоризъм, сухота в устата		



<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	Повишение на аланин аминотрансфераза (виж точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансфераза (виж точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (виж точка 4.4)	Холестаза, жълтеница(виж точка 4.4), жълтеница (виж точка 4.4), повишен билирубин (виж точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (виж точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (виж точка 4.4), хепатит, (виж точка 4.4) хепатоцелуларно увреждане (виж точка 4.4)	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Обрив (виж точка 4.4)	Лекарствен обрив* (виж точка 4.4), уртикария (виж точка 4.4), пруритус прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза (виж точка 4.4), синдром на Stevens Johnson (виж точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (виж точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алоpecia	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (виж точка 4.4)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Миалгия		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора, неразположение, астения, повишена температура		

\*включително фиксиран лекарствен обрив

#### Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните проучвания, 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 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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 е показано симптоматично лечение (с подпомагащи 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. Неговият основен механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медирана 14 алфа-ланостерол деметилиране на гъбичките като важна стъпка при гъбичната ергостероловата биосинтеза. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последваща загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорна за противогъбичното действие на флуконазол. Флуконазол е доказано, че е по-селективен за гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при цитохром Р-450 ензимните системи при различните бозайници.

Флуконазол 50 mg дневно в продължение на 28 дни няма ефект върху плазмените концентрации на тестостерон при мъже или върху концентрацията на стероидите при жени в детородна възраст. Не е намерен клинично значим ефект върху нивата на ендогенните стероиди или върху АСТН-стимулирания отговор при здрави мъже-доброволци, лекувани с 200 mg до 400 mg флуконазол дневно. Проучването на взаимодействията с антипирин говорят за липса на ефект върху неговия метаболизъм на еднократно или многократно прилаган флуконазол в доза 50 mg.

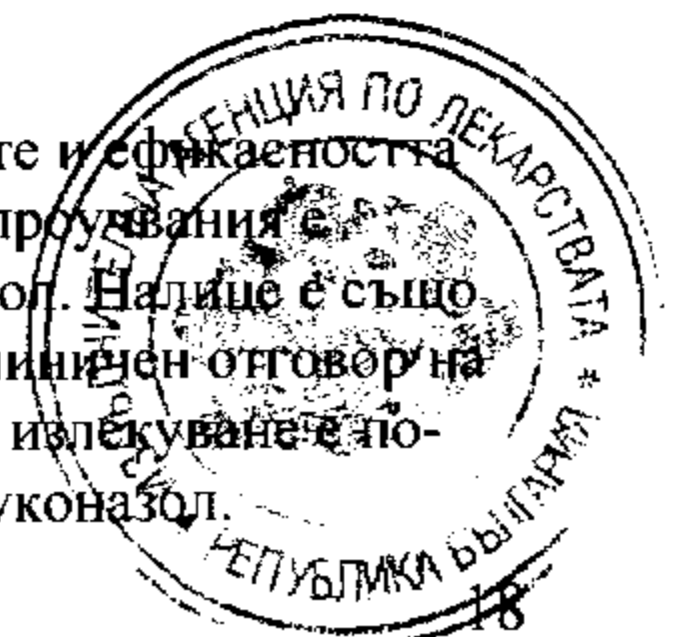
#### Чувствителността *in vitro*

*In vitro*, флуконазол показва противогъбично действие срещу най-често срещаните клинични видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* 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 показва активност *in vitro* срещу *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* както и срещу ендемичните форми *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### ФК/ФД връзка

При проучвания при животни съществува корелация между MIC стойностите и ефективността срещу експериментални микози, причинени от *Candida* spp. При клинични проучвания е установена почти 1:1 линейна зависимост между AUC и дозата на флуконазол. Налице е също така пряка, макар и непълна връзката между AUC или дозата и успешния клиничен отговор на лечението на кандидоза на устната и по-малка степен кандидемия. Подобно излекуване е по-малко вероятно за инфекции, причинени от щамове, с по-висока MIC на флуконазол.



### Механизъм (и) на резистентност

*Candida* spp са разработили поредица от механизми за резистентност към противогъбичните азоли. За гъбичните щамове, които са развили един или повече от тези механизми за резистентност се знае, че проявяват високи минимални инхибиращи концентрации (МИК) към флуконазол, което се отразява неблагоприятно на ефикасността ин виво 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 *Candida* видове, 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 антимикотична терапия. Механизмите на резистентност не са напълно изяснени при някои вътрешно резистентни (*C. krusei*) или новопоявили се (*C. auris*) видове *Candida*.

### Гранични стойности (съгласно EUCAST)

Въз основа на анализи на фармакокинетични / фармакодинамични данни (PK / PD), чувствителност ин витро и клиничния отговор EUCAST AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing), има определени гранични стойности за флуконазол за видове *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (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 разделени на гранични стойности несвързани с видовете, които са определени предимно въз основа на данните за PK / PD и са независими от MIC разпределение на специфични видове, и видови гранични стойности точки за тези видове, които са най-често се свързват с инфекции при хората. Тези гранични стойности са дадени в таблицата по-долу:

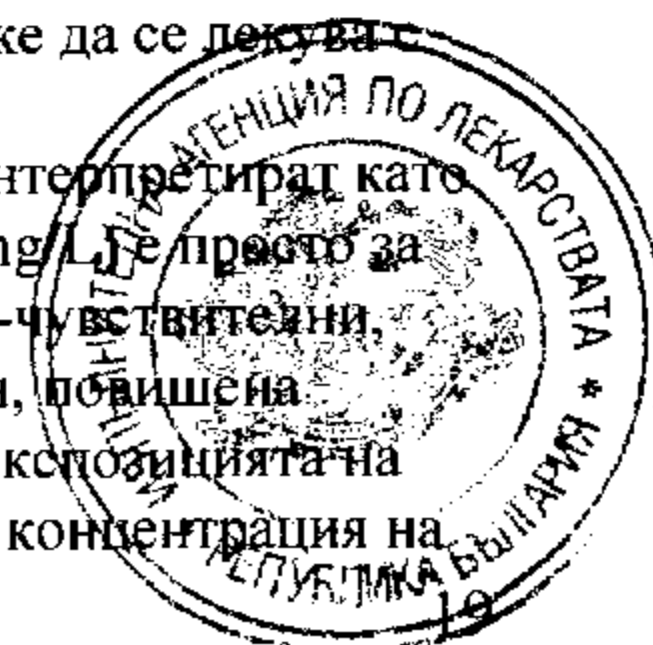
Противогъбично лекарство	Гранични стойности свързани с видовете (S ≤/ R >)						Гранични стойности несвързани с видовете A S ≤/R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = чувствителен, R = резистентен

A. = Несвързаните с видове гранични стойности са определени предимно въз основа на данните за PK / PD и са независими от MIC разпределение на конкретни биологични видове. Те се използват само за организми, които нямат специфични гранични стойности.

- = Тестването за чувствителност не е препоръчително, тъй като видът не може да се лекува с лекарствения продукт.

\* = Целият *C. glabrata* в категория „I“. MIC спрямо *C. glabrata* трябва да се интерпретира като резистентни, когато са над 16 mg/L. Категорията на чувствителност (≤0.001 mg/L) е просто за избягване на неправилна класификация на „I“ щамове като „S“ щамове. „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 на флуконазол 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. Пероралната абсорбция не се повлиява при едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0,5 и 1,5 часа след приема, като времето на полуживот от плазмата е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от равновесните концентрации се достигат на 4 - 5 ден след многократно приложение на еднократна дневна доза. 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

Обемът на разпределение е близък до обема на тоталната телесна течност. 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 на флуконазол 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 7 дни 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 само в малка степен. При радиоактивна доза, само 11% се екскретира в променена форма в урината. Флуконазол е умерен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така мощен инхибитор на CYP2C19 на изоензим.

### Екскреция

Плазменият елиминационен полуживот за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е през бъбреците, като около 80% от приложената доза се отделя в урината като непроменен лекарствен продукт. Клирънс на флуконазол е пропорционален на креатининовия клирънс. Няма данни относно циркулиращите метаболити.

Дългият плазмен елиминационен полуживот осигурява основа лечение с еднократна доза при вагинална кандидоза, веднъж дневно и веднъж седмично дозиране за други показания.

### Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <20 ml/min) полуживотът се увеличава от





30 до 98 часа. Следователно е необходимо намаляване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. След три часа на хемодиализа, около 50% от флуконазол се елиминира от кръвта.

#### 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

Фармакокинетичните данни са оценени при 113 педиатрични пациенти от 5 проучвания, 2 проучвания с единични дози, 2 проучвания с многократни дози и проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не са интерпретирани поради промени във пътя на въвеждането при проучването. Допълнителни данни бяха предоставени от проучване на палиативна употреба.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, AUC от около 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  е бил 1 mg/kg дозови единици. Средното плазмено време на полуживот на флуконазол варира между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е приблизително 880 ml/kg след многократни дози. По-висок плазмен елиминационен полу-живот на флуконазол от около 24 часа е измерен след еднократна доза. Това е сравнимо с плазменият елиминационен полу-живот на флуконазол след приложение на 3 mg/kg i.v. при деца на възраст 11 дни-11 месеца. Обемът на разпределение в тази възрастова група е около 950 ml/kg .

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетични проучвания при недоносени новородени. Средната възраст при първата доза е 24 часа (диапазон 9-36 часа) и средно тегло при раждане е 0,9 kg (диапазон 0.75-1.10 kg) при 12 преждевременно новородени при средна продължителност на бременността около 28 седмици. Седем пациенти са завършили проучването като максимум пет 6 mg/kg интравенозни инфузии флуконазол са прилагани на всеки 72 часа.

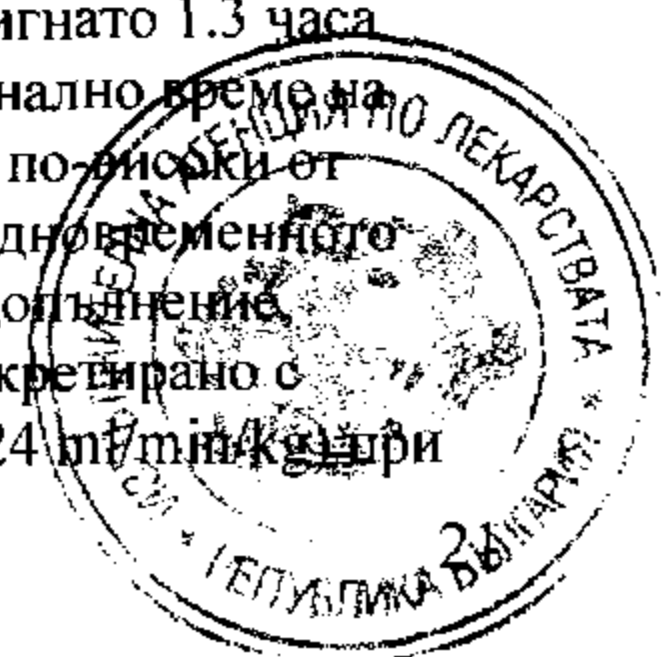
Средното време на полуживот е било 74 часа (вариращ от 44 до 185 часа) през първия ден и е намаляло с времето средно до 53 часа (вариращо от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (вариращо от 27 до 68 часа) на Ден 13.

Площта под кривата ( $\text{mcg}\cdot\text{h/ml}$ ) 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 Ден 13.

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 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 бил 1,54  $\mu\text{g/ml}$  и е достигнато 1.3 часа след дозирането. Средната AUC е била  $76.4 + 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , а средното терминално време на 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 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 µg/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, произведени 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

натриев хлорид  
вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Не се препоръчва смесването на инфузионния разтвор, съдържащ флуконазол, с други лекарствени продукти.



### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални предпазни мерки за съхранение**

Да не се замразява.

### **6.5 Данни за опаковката**

Флакон, алуминиева запушалка, гумена запушалка: 100 ml инфузионен разтвор 2 mg/ml, кутия.

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

Флуконазол разтвор за интравенозно приложение е съвместим със следните разтвори:

- Декстроза 5 % и 20%;
- разтвор на Рингер;
- разтвор на Хартман;
- Калиев хлорид в глюкоза;
- Натриев бикарбонат 4,2%;
- Аминофузин;
- Физиологичен разтвор 9 mg/ml (0,9 %)
- Диалафлекс (р-р за интраперитонеална диализа 6,36 %)

Флуконазол може да се въвежда при наличен венозен път с някои от посочените по-горе разтвори. Не се препоръчва смесването му с други лекарства преди въвеждането му, въпреки че липсват конкретни данни за несъвместимост.

Инфузионният разтвор е само за еднократна употреба.

Разреждане трябва да се извърши при асептични условия. Разтворът трябва да се провери визуално за частици и промяна на цвета преди приложение. Разтворът трябва да се използва само, ако е бистър и без частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните 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**

Reg. №: 20010518

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

Дата на първо разрешаване: 05.06.2001

Дата на последно подновяване: 09.12.2011

## **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>

