

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Diflazon® solution for intravenous infusion 2 mg/1 ml
Дифлазон инфузионен разтвор 2 mg/1 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 ml от инфузионния разтвор (1 флакон) съдържа 200 mg fluconazole.
(1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2 mg fluconazole.)
За помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор: бистър, безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Остри и хронични системни кандидози на сърдечно-съдовата система, респираторна система и на пикочните пътища при не-неутропенични и стабилни неутропенични пациенти.
- Мукозни кандидози – орофарингеални, езофагеални, неинвазивни белодробни инфекции, кандидурия, кожно-лигавични и хронични орални атрофични кандидози (включително при пациенти с HIV-инфекция и други имунокомпрометирани).
- Профилактика на кандидози преди трансплантация на хематопоетични клетки и при пациенти на терапия с цитостатици или на лъчева терапия.
- Криптококови инфекции на бели дробове и кожа, криптококов менингит .

4.2 Дозировка и начин на приложение

При невъзможност за перорално приложение се препоръчва интравенозното инфузионно лечение с разтвор на fluconazole. Количеството на интравенозната инфузия не трябва да надвишава 200 mg на час. Пациентите трябва да преминат на перорално лечение възможно най-бързо. Дневната доза няма нужда да се променя.

През първия ден от лечението обикновено се назначава двойна дневна доза в сравнение с обичайно предписваната.

- възрастни

заболяване	дозировка 1 пиене = 100 ml = 200 mg
кандидози на лигавиците	50 mg до 100 mg еднократно дневно
тежки кандидози на лигавиците	100 mg до 200 mg еднократно дневно
системни кандидози	400 mg през първия ден, последвани от 200 mg до 400 mg еднократно дневно
тежки системни кандидози	до 800 mg еднократно дневно
профилактика на кандидози	50 mg до 400 mg еднократно дневно
криптококов менингит	400 mg през първия ден, последвано от 200 mg до 400 mg еднократно дневно
профилактика на криптококов менингит	200 mg еднократно дневно



Продължителност на лечението

Продължителността на лечението на системните кандидози зависи от клиничния отговор на пациента. Лечението трябва да продължи поне две седмици след като се изолират негативни хемокултури или симптомите на заболяването изчезнат. От първия момент на развитие на кандидозата на лигавиците, лечението обикновено продължава от 7 до 14 дни и 3 седмици при имунокомпрометирани пациенти. При изключително тежки гъбични инфекции е необходима 30-дневна терапия. Лечението на криптококовия менингит продължава от 6 до 8 седмици, на дерматомикозите от 2 до 4 седмици и при *tinea pedis* - 6 седмици. За профилактика на кандидозите, fluconazole трябва да се назначава няколко дни преди очакваното начало на неутропенията и продължава поне 7 дни от неутропенията и продължава поне 7 дни след като броят на неутрофилните левкоцити се повиши до $1000/\text{mm}^3$.

- деца

Предписваната на възрастни максимална дневна доза не трябва да се превишава при децата. Fluconazole би трябвало да се назначава на базата на еднократна дневна доза съобразена с теглото на детето.

При нормална бъбречна функция, животозастрашаващите инфекции с *Candida* при деца се лекуват с 6 mg до 12 mg fluconazole /kg дневно. За профилактика на гъбични инфекции и лечение на повърхностни микози би трябвало да се назначава доза от 3 mg до 6 mg/kg fluconazole. Максималната дневна доза е 12 mg/kg тегло, а при деца от 5 до 13 годишна възраст 400 mg fluconazole.

През първите две седмици от живота новородените трябва да получават същите дози както и по-големите деца, но предписани на 72 часа. При деца от 2 до 4 седмици, същата доза трябва да се предписва на 48 часа.

Както и при възрастните, продължителността на лечението при децата зависи от клиничните условия и отговора от лечението

При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се спазва следната схема на дозировка:

креатининов клирънс	дозировка
40 ml/min	обичайната дозировка е на 24 часа
21-40 ml/min	обичайната дозировка е на 48 часа или половината от обичайната дневна доза
10-20 ml/min	обичайната дозировка е на 72 часа или 1/3 от обичайната дневна доза

При децата с бъбречна недостатъчност, дозировката трябва да се редуцира съгласно препоръките за възрастни.

След всяка хемодиализа обикновено е необходимо да се даде допълнителна единична доза от 50 mg до 200 mg fluconazole. При пациенти на постоянна амбулаторна перитонеална диализа се препоръчва доза от 150 mg fluconazole да се прилага в 2-литрова диализна торбичка на интервал от 2 дни.

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към fluconazole, към други азолни производни или към някои други от неговите помощни вещества.

Fluconazole инхибира функцията на чернодробната ензимна система P450, намалява метаболизма на някои медикаменти (terfenadine, cisapride), което може да доведе до удължаване на QT-интервала и до тежки нарушения на сърдечния ритъм. Едновременното приложение на тези лекарствени средства е противопоказано.

4.4 Предпазни мерки и предупреждения

Препоръчва да се внимава при пациенти с увредена бъбречна функция. При лечение с многократни дози, дневните дози от fluconazole трябва да се коригират според клирънса на креатинина.

Препоръчва се да се внимава при пациенти с нарушена функция на черния дроб. По време на терапията с fluconazole функцията на чернодробните ензими трябва да се проверява редовно и да се наблюдава състоянието на пациента поради възможен токсичен ефект. При увеличаване функцията на чернодробните ензими, лекарят трябва добре да прецени ползата от продължаване на терапията и риска от по-тежко увреждане на черния дроб.

Няма достатъчно опит с употребата на fluconazole при деца под 6-месечна възраст, поради което лекарят трябва сам да вземе решение за неговото предписване.

4.5 Лекарствени взаимодействия

При многократни и по-големи дози fluconazole могат да възникнат взаимодействия при едновременен прием със следните активни вещества:

- Взаимодействието на fluconazole с терфенадин и цизаприд причинява увеличаване на плазмените концентрации на тези активни вещества, което може да доведе до удължаване на QT-интервала и до сериозни нарушения на сърдечния ритъм. Едновременната употреба на тези лекарствени продукти и на fluconazole е противопоказана.
- При пациенти, които приемат fluconazole и варфарин едновременно се наблюдава удължаване на протромбиновото време, затова то трябва да се проследява.
- Fluconazole удължава времето на полуживот на оралните хипогликемични средства, които са сулфонилурейни производни. При захарен диабет може да се назначават едновременно fluconazole и орални хипогликемизиращи средства, но трябва да се има предвид възможността от хипогликемия.
- Трябва да се има предвид, че при едновременно приложение на хидрохлоротиазид и fluconazole се увеличава плазмената концентрация на fluconazole.
- Fluconazole увеличава плазмената концентрация на фенитоина и поради това дозите на фенитоина трябва да се коригират.
- Рифампицин ускорява метаболизма на fluconazole. Поради това е необходимо да се увеличи адекватно дозата на fluconazole при едновременното прилагане.
- При пациенти с бъбречна трансплантация fluconazole може да увеличи плазмените концентрации на циклоспорина. Поради това се препоръчва мониторирането на плазмените концентрации на циклоспорина.
- Fluconazole увеличава плазмените концентрации на теофилина. Затова се препоръчва мониториране на плазмените нива на теофилина.
- Fluconazole може да увеличи плазмените концентрации на индинавир и мидазолам, затова, тяхната дозировка трябва да бъде адекватно намалена.
- Едновременното приложение на зидовудин и fluconazole може да доведе до увеличаване плазмените концентрации на зидовудина. Пациентите трябва да бъдат проследявани за евентуална проява на нежеланите реакции на зидовудина.



4.6 Бременност и кърмене

Лекарственият продукт не се препоръчва при бременност. Трябва да се използва само при животозастрашаващи инфекции, когато ползата от лечението на майката е по-голяма от потенциалния риск за плода.

Тъй като fluconazole се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на плазмените, кърменето по време на лечение с fluconazole трябва да бъде преустановено.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно лекарственият продукт да влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Могат да се появят: гадене, метеоризъм, повръщане, коремни болки и диария. Възможни са също главоболие, конвулсии и алопеция. Много рядко се наблюдават реакции на свръхчувствителност (кожен обрив, анафилаксия и ангиоедем).

При пациенти с тежки гъбични инфекции може да настъпят хематологични промени (левкопения и тромбоцитопения), повишена активност на чернодробните ензими и тежка чернодробна дисфункция.

4.9. Предозиране

Най-честите симптоми при предозиране са гадене, повръщане, диария и при по-тежки случаи – конвулсии. Препоръчва се симптоматично лечение. Тъй като fluconazole се излъчва главно през урината, форсираната диуреза ускорява екскретирането му. 3-часова хемодиализа намалява наполовина плазмените нива на fluconazole.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамика

Според АТС класификацията, fluconazole се класифицира в групата на системните антимиотици (J02AC01).

Fluconazole е ново синтетично активно вещество от групата на триазолите. Използва се за лечение на повърхностни и системни гъбични инфекции. Fluconazole е мощен селективен инхибитор на гъбичния ензим 14- α -деметилаза. Инхибира превръщането на ланостерол в ергостерола, главна съставка на клетъчната мембрана на гъбичките и плесените.

Той действа фунгистатично и е активен срещу редица патогенни гъби като: *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenkii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, и срещу повечето дерматофити. Той е по-слабо ефективен срещу *Aspergillus* spp. и *Penicillium marneffei* и не е ефективен срещу *C. krusei*, *C. glabrato*, *Fusarium* spp. и зигомицети.

5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетичните свойства на fluconazole са много благоприятни и подобни както след перорално, така и след венозно приложение

Разпределение

Количеството на разпределения fluconazole се доближава до осема на разпределение в телесните течности. Свързането с плазмените протеини не надвишава 11-12%.

Fluconazole прониква добре във всички телесни тъкани и течности, вкл. и в ликвора. Пиковите плазмени нива се достигат след $\frac{1}{2}$ до $1\frac{1}{2}$ часа. Времето на полуживот е приблизително 30 часа (на това се основава лечението на вагиналната кандидоза; при всички други показания се прилага еднократна дневна доза).

Метаболизъм

Под 5% от fluconazole се подлага на метаболизъм при първо преминаване през черния дроб.

Елиминиране

Около 80% от fluconazole се елиминира през бъбреците (в урината) непроменен, а останалата част като метаболити.

5.3. Предклинични данни за безопасност

След перорално и интраперитонеално приложение на fluconazole при мишки и плъхове е установено, че fluconazole е слаботоксично активно вещество.

Стойностите на LD₅₀ след перорално приложение са от 1.26 g до 1.72 g/kg телесно тегло при мишки и от 1.5 до 2.4 g/kg при плъхове. Стойностите на LD₅₀ след интраперитонеално приложение се движат от 0.82 до 1.13 g/kg телесно тегло при мишки и от 0.9 до 1.5 g/kg при плъхове.

Мишки и плъхове, третирани с изключително високи дози fluconazole, показват следните симптоми: намалена подвижност и намалена честота на дишане, птоза, слъзоотделяне, слюнкоотделяне, инконтиненция на урината, загуба на рефлекс за равновесие и цианоза. При мишки и плъхове, получавали под 1 g/kg fluconazole не е наблюдавана смъртност. При по-високи дози (1 до 2 g/kg fluconazole) смъртта настъпва $1\frac{1}{2}$ часа до 3 дни след третирането; смъртта понякога е предшествана от клонични гърчове. Острият токсичен ефект върху гризачи е минимален при дози, ненадвишаващи 500 mg/kg.

Уголемяване на хепатоцитите и мастна инфилтрация в различна степен са установени при плъхове, третирани в продължение на 1 месец с fluconazole в дози ≥ 100 mg/kg тегло дневно, при кучета бийгъл, третирани в продължение на 5 седмици с fluconazole в дози ≥ 30 mg/kg дневно и при мишки, третирани в продължение на 6 месеца с fluconazole в дози ≥ 10 mg/kg дневно. При по-ниски дози не са наблюдавани подобни промени, въпреки продължителното въвеждане на лекарствения продукт. При изключително високи дози са установени гранулирани цилиндри в седимента на урината и в пикочните пътища на гризачите.

Fluconazole не оказва ефект върху плодовитостта на плъхове, третирани перорално с дневни дози до 20 mg/kg. Фетални малформации са регистрирани само когато дозите на fluconazole са надвишавали 50 mg/kg при плъхове и 25 mg/kg при зайци, причинявайки токсичност или дисбаланс на хормоналната функция. Феталните малформации при плъхове като допълнителни ребра, бъбречни аномалии и адактилия са сходни с наблюдаваните при плъхове, третирани с антиестрогени. Ако бременни плъхове се третират с по-високи дози fluconazole (10 до 40 mg/kg дневно), се наблюдава пролонгация на контракциите, дистокия и по-ниска преживяемост на потомството. Fluconazole не показва данни за канцерогенност при мишки и плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози до 10 mg/kg дневно. При плъхове fluconazole води до увеличаване честотата на хепатоцелуларните аденоми и до намаляване честотата на фиброаденомите на млечната жлеза, както и на бенигнните надбъбречни феохромоцитомии.

Fluconazole няма генотоксични или мутагенни свойства.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**6.1. Списък на помощните съставки**

Sodium chloride, water for injection

6.2. Несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява под 30° С. Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Шипче, алуминиева запушалка, гумена запушалка: 100 ml инфузионен разтвор 2 mg/1 ml, кутия.

6.6. Указания за употреба и работа с препарата

Количеството на венозната инфузия не трябва да превишава 200 mg/час.

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

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА****10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КХП**

17 декември 2004

