

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

DIFLAZON[®] capsules 50 mg
 DIFLAZON[®] capsules 100 mg
 DIFLAZON[®] capsules 150 mg
 DIFLAZON[®] capsules 200 mg

ДИФЛАЗОН[®] капсули 50 mg
 ДИФЛАЗОН[®] капсули 100 mg
 ДИФЛАЗОН[®] капсули 150 mg
 ДИФЛАЗОН[®] капсули 200 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-11666 - 11-11669 разрешение за употреба № 19.10.05	
683/19.10.05	<i>[Signature]</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 твърда капсула съдържа 50 mg fluconazole
 1 твърда капсула съдържа 100 mg fluconazole.
 1 твърда капсула съдържа 150 mg fluconazole.
 1 твърда капсула съдържа 200 mg fluconazole.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули твърди

Diflazon капсули 50 mg: бяло тяло/светлосиньо капаче, напълнени с бял до почти бял прах.

Diflazon капсули 100 mg: бяло тяло/синьо капаче, напълнени с бял до почти бял прах.

Diflazon капсули 150 mg: светлосиньо тяло и капаче, напълнени с бял до почти бял прах.

Diflazon капсули 200 mg: бяло тяло/тъмно виолетово капаче, напълнени с бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

- Системни кандидози в не-неутропенични и стабилни неутропенични пациенти, дисеминирани кандидози (също и хронични) и други форми на прогресиращи кандидозни инфекции (перитонеални, ендокардиални, инфекции на дихателните пътища и на пикочните пътища). Fluconazole може да се използва за лечение на пациенти със злокачествено заболяване или заболяване, при което пациентите са по-чувствителни към кандидозни инфекции; при болни, лекувани с цитостатици и имunosупресори, и при пациенти, подложени на лечение в интензивно отделение.
- Кандидози на лигавиците - орофарингеални, езофагеални, неинвазивни белодробни инфекции, кандидурия, кожно-лигавични и хронични орални атрофични кандидози (включително при пациенти, инфектирани с HIV и други имунокомпрометирани пациенти).
- Вагинални кандидози: остри и рецидивиращи форми.
- Профилактика на кандидози при пациенти преди операция за трансплантация на хемопоетични стволови клетки и при пациенти със злокачествени заболявания, при които може да се очакват такива инфекции в резултат на терапия с цитостатици или лъчелечение.



- Криптококози: криптококов менингит и инфекции на други органи (бял дроб, кожа). Fluconazole може да се използва и за лечение на пациенти със СПИН и при други имунокомпрометирани пациенти.
- Дерматомикози, особено тежки микотични инфекции на кожата, резистентни на локално лечение (като tinea pedis, tinea corporis, tinea versicolor, причинени от дерматофити, и кандидозни инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При всички видове заболявания през първия ден от лечението на пациента обикновено се назначава двойна дневна доза.

Възрастни

Заболяване	Дозировка
	1 капсула = 50 mg, 100 mg, 150 mg или 200 mg
кандидоза на лигавиците	50 mg до 100 mg веднъж дневно
тежка кандидоза на лигавиците	100 mg до 200 mg веднъж дневно
системна кандидоза	400 mg през първия ден, последвано от 200 до 400 mg веднъж дневно
тежка системна кандидоза	до 800 mg веднъж дневно
профилактика на кандидоза	50 до 400 mg веднъж дневно
криптококов менингит	400 mg през първия ден, последвано от 200 до 400 mg веднъж дневно
профилактика на криптококов менингит	200 mg веднъж дневно
вагинална кандидоза	150 mg като еднократна доза
дерматомикоза	50 mg веднъж дневно или 150 mg веднъж седмично
tinea versicolor	50 mg веднъж дневно

Продължителност на лечение

Продължителността на лечение на системните кандидози зависи от клиничния отговор на пациента. Лечението трябва да продължи най-малко 2 седмици след получаване на отрицателни хемокултури или след отзвучаване на симптомите на заболяването. При първа проява на лигавична кандидоза, тя обикновено се лекува в продължение на 7 до 14 дни, при имунокомпрометирани пациенти в продължение на 3 седмици. При много тежки лигавични инфекции се налага лечение в продължение на 30 дни. Криптококов менингит трябва да се лекува 6 до 8 седмици, дерматомикози за 2 до 4 седмици, а tinea pedis за 6 седмици. При профилактика на кандидоза лечението с fluconazole трябва да се започне няколко дни преди очакваната поява на неутропения и да продължи най-малко 7 дни след като броят на неутрофилите е надхвърлил $1000/\text{mm}^3$.

Деца

Дозировката при деца не трябва да надхвърля най-високата дневна доза за възрастни. Fluconazole се прилага в доза, определена въз основа на телесното тегло на детето като еднократна дневна доза. Животозаплахващи инфекции, причинени от *Candida*, се лекуват с 6 mg/kg до 12 mg/kg fluconazole дневно при наличие на нормална бъбречна функция. За профилактика на микотични инфекции и за лечение на повърхностни микози се прилага доза от 3 mg/kg до 6 mg/kg fluconazole.



Максималната дневна доза е 12 mg/kg телесно тегло; при деца на възраст от 5 до 13 години тя е 400 mg fluconazole.

Както при възрастните, продължителността на лечение при децата също зависи от клиничното състояние и микологичния отговор.

Схема на дозиране при *пациенти с бъбречна недостатъчност*:

Креатининов клирънс	Дозировка
40 ml/min	обичайната доза през 24 часа
21-40 ml/min	обичайната доза през 48 часа или половината от обичайната дневна доза
10-20 ml/min	обичайната доза през 72 или една трета от обичайната дневна доза

При деца с бъбречна недостатъчност дозата трябва да се намали в съответствие с препоръките, които се отнасят за възрастните.

След всяка хемодиализа, обикновено е необходимо да се даде допълнителна доза от 50 mg до 200 mg fluconazole.

4.3 Противопоказания

Лекарството не трябва да се прилага при пациенти, които са свръхчувствителни към fluconazole, към някои от помощните вещества или към други азоли.

Fluconazole подтиска активността на чернодробната ензимна система P450, като по този начин намалява метаболизма на някои лекарства (terfenadine, cisapride), които може да предизвикат удължаване на QT интервала и тежки нарушения на сърдечния ритъм. Едновременната употреба на тези лекарства е противопоказана.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лекарството трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При лечение с многократно дозиране на fluconazole дозата трябва да се коригира според клирънса на креатинина.

Препоръчва се внимание и при пациенти с увредена чернодробна функция. По време на лечение с fluconazole трябва да се проследява редовно ензимната активност на черния дроб. Състоянието на пациента също трябва да се наблюдава поради възможни токсични ефекти. В случай на повишена активност на чернодробните ензими лекарят трябва да съпостави ползата от продължаване на терапията с риска от по-тежко чернодробно увреждане.

При значително повишаване на активността на чернодробните ензими или поява на клинични признаци, свързани с начало на чернодробно увреждане, лечението с fluconazole трябва да се преустанови.

По време на лечение с fluconazole в редки случаи са се развивали екسفолитивни кожни реакции като синдром на Stevens- Johnson и токсична епидермална некролиза. Болните от СПИН са по-склонни към развитие на тежки кожни реакции спрямо много лекарствени продукти. При пациенти, лекувани с fluconazole за повърхностна микоза, се получи обрив, лечението трябва да се прекрати. Пациенти с инвазивна/ системна микотична инфекция, лекувани с fluconazole, трябва внимателно да се наблюдават и да се прекрати лечението с fluconazole при появата на булозни лезии или еритема мултиформе. В редки случаи, както при другите азоли, е била докладвана анафилаксия.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Азо-оцветителите E110, E124 и E151 може да предизвикат реакции на свръхчувствителност, включително астма. Реакциите на свръхчувствителност са по-чести при хора, свръхчувствителни към ацетилсалицилова киселина.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на еднократна доза fluconazole за лечение на вагинална кандидоза не води до клинично значими взаимодействия. При едновременна употреба на многократни или по-големи дози fluconazole обаче могат да възникнат взаимодействия със следните активни вещества:

- Едновременната употреба на терфенадин и цизаприд повишава плазмените им концентрации, което може да доведе до удължаване на QT-интервала и поява на сериозни сърдечни ритъмни нарушения. Едновременната употреба на тези лекарства е противопоказана.
- Едновременното приложение с варфарин удължава протромбиновото време и поради това то трябва да се проследява.
- Fluconazole удължава биологичното време на полуелиминиране на оралните хипогликемизиращи средства, които са сулфанилурейни производни. Пациентът може да прилага тези лекарства едновременно, но трябва да се има предвид, че може да възникне хипогликемия.
- Трябва да се помни, че при едновременно приложение на хидрохлоротиазид и fluconazole плазмената концентрация на последния може да бъде увеличена.
- Fluconazole увеличава серумните концентрации на фенитоин, поради това дозите на фенитоина трябва да се коригират.
- Рифампицин засилва метаболизма на едновременно приложения fluconazole, поради което дозата на fluconazole трябва да се увеличи съответно.
- При пациенти с бъбречна трансплантация fluconazole може да увеличи плазмените концентрации на циклоспорина, поради което е необходимо проследяване на тези концентрации.
- Fluconazole увеличава серумните концентрации на теофилина, следователно те трябва да се проследяват.
- Fluconazole може да увеличи серумните концентрации на индинавир и мидазолам, поради това дозите на тези две лекарства трябва да се намалят съответно.
- Едновременното приложение на fluconazole и зидовудин може да доведе до повишение на серумните концентрации на зидовудин. Пациентите трябва да се проследяват поради възможността за поява на нежелани ефекти, свързани със зидовудин.
- След перорално приложение на midazolam, fluconazole води до съществено увеличаване на концентрацията на midazolam и психомоторните ефекти. Този ефект на midazolam е по-изявен след перорално приложение на флуконазол, отколкото след неговото парентерално приложение. Затова при едновременно приложение следва да се има предвид намаляване на дозата, както и мониториране на пациента.

- Пациенти, получаващи високи дози theophylline или по друга причина са с висок риск от теофилинова токсичност, следва да се наблюдават и да се коригира съответно дозировката.
- Поради появата на сериозни аритмии при пациенти, получаващи азолови антимикотици и terfenadine едновременното приложение на terfenadine и fluconazole е противопоказано.
- Едновременното приложение на fluconazole и cisapride е противопоказано поради докладвани случаи на нежелани ефекти от страна на сърцето, включително torsades de pointes.
- При едновременно приложение на fluconazole и rifabutin са докладвани случаи на увеит затова пациентите, получаващи тази комбинация трябва да се наблюдават за нежелани реакции.
- Едновременното приложение на fluconazole и tacrolimus води до повишаване плазмените нива на tacrolimus. Такива пациенти трябва да се наблюдават внимателно поради докладвани случаи на нефротоксичност.
- Пациенти приемащи fluconazole и лекарствени средства, метаболизиращи от цитохром Р 450 системата като напр. astemizole, могат да се получат повишаване на плазмените нива на тези лекарства. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават.

4.6. Бременност и кърмене

Лекарството не се препоръчва за лечение на бременни жени. Употребата му е оправдана само при наличие на животозастрашаващи инфекции, когато ползата от лечението на майката надхвърля риска за плода.

Тъй като концентрациите на fluconazole в кърмата при човека са подобни на тези в серума, кърмачките не трябва да кърмят по време на лечение с fluconazole.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за засягане на способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

- Гастроинтестинални- може да възникнат следните нежелани реакции: гадене, метеоризъм, повръщане, коремна болка, повръщане и диария.
- ЦНС и периферна нервна система - главоболие, замаяност, гърчове
- Дерматологични – обрив, алопедия, ексфолиативни кожни промени, включващи синдром на Stivens-Johnson и токсична епидермална некролиза.
- Чернодробни/билиарни - при пациенти с тежки микотични заболявания може да възникнат хематологични промени (левкопения, тромбоцитопения), повишена активност на чернодробните ензими и по-тежки нарушения на чернодробната функция. Редки случаи с фатален изход.
- Хематопоеична и лимфна система – левкопения, включваща неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения
- Имунологични – анафилаксия (включваща ангиоедем, оток на лицето, пруритус, уртикария)
- Метаболитни/хранителни – хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия.
- Други: промени във вкуса

4.9 Предозиране

Поглъщането на прекомерно много капсули най-често води до гадене, повръщане, диария и в по-тежки случаи – до гърчове. Препоръчва се симптоматично лечение. Тъй като fluconazole се екскретира предимно с урината, засилената диуреза ускорява екскрецията му. Тричасова хемодиализа намалява плазмените нива на fluconazole наполовина.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС класификация: системни антимиотици J02AC01.

5.1. Фармакодинамични свойства

Fluconazole е по-ново синтетично активно вещество от групата на триазолите. Той се използва за лечение на повърхностни и системни микотични инфекции. Той е мощен селективен инхибитор на фунгалния ензим 14 α -деметилаза и поради това възпрепятства трансформирането на ланостерола в ергостерол, който е главната съставка на клетъчните мембрани на гъбичките и плесените.

Той оказва фунгистатично действие и е активен срещу множество патогенни гъбички, като *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, и срещу повечето дерматофити. Той е по-слабо ефективен срещу *Aspergillus* spp. и *Penicillium marneffeii*, и няма ефект върху гъбичките *C. krusei*, *C. glabrata*, *Fusarium* spp. и върху зигомицетите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства са много благоприятни и са подобни след перорално и интравенозно приложение.

Резорбция

Fluconazole се резорбира добре след перорално приложение. Бионаличността му при перорално приложение е над 90%. Той достига максимални серумни концентрации за 0.5 до 1.5 часа. Биологичният му полуживот е приблизително 30 часа (такъв продължителен биологичен полуживот позволява лечение на вагинална кандидоза с еднократно доза и приложение веднъж дневно при всички други показания).

Разпределение

Обемът на разпределение на fluconazole е приблизително същият като обема на разпределение на водата в организма. Свързването с плазмените протеини е от 11 до 12%. Fluconazole прониква добре във всички телесни тъкани и течности, включително ликвора.

Метаболизъм

Под 5% от fluconazole се метаболизира по време на първо преминаване през черния дроб.

Елиминиране

Около 80% от fluconazole се екскретира неметаболизиран през бъбреците; останалото количество от лекарството се екскретира под формата на метаболити.

5.3. Предклинични данни за безопасност

След перорално и интраперитонеално приложение на fluconazole на мишки и плъхове е установено, че флуконазол е вещество с ниска токсичност.

Стойностите на LD₅₀ след перорално приложение на мишки са били от 2.6 g/kg до 1.72 g/kg и между 1.5 g/kg и 2.4 g/kg за плъхове. Стойностите на LD₅₀ след

интраперитонеално приложение са били между 0.82 g/kg и 1.13 g/kg за мишки и 0.9 g/kg до 1.5 g/kg за плъхове.

Мишки и плъхове, третирани с изключително високи дози fluconazole, са показали следните симптоми: намалена подвижност и намалена честота на дишане, птоза, сълзоотделяне, слюноотделяне, инконтиненция на урината, загуба на рефлекс на изправяне и цианоза. При мишки и плъхове, които са получавали под 1 g/kg fluconazole, не е имало смъртни случаи. При по-високи дози (1 g/kg до 2 g/kg) смърт е настъпвала 1.5 часа до 3 дни след третирането; смъртта понякога се е предшества от клонични гърчове. Острите токсични ефекти на fluconazole върху гризачи са минимални, ако дозите не надхвърлят 500 mg/kg телесно тегло. Увеличаване на хепатоцитите и различна степен на мастна инфилтрация са били намерени при плъхове, третирани в продължение на 1 месец с fluconazole в дози над 100 mg/kg дневно, при кучета бийгъл, третирани в продължение на 5 седмици с fluconazole в дози над 30 mg/kg дневно, и при мишки, получаващи fluconazole в дози по-високи от 10 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца. При по-ниски дози не са наблюдавани такива промени, въпреки продължителното третиране. При изключително високи дози е установен гранулиран седимент в урината и в пикочните пътища на гризачите. Fluconazole не е оказал ефект върху фертилитета на плъхове, третирани перорално с дневни дози до 20 mg/kg. Фетални малформации са установени само в случаи, където дозите на fluconazole са надхвърляли 50 mg/kg при плъхове или 25 mg/kg при зайци, причинявайки токсични изменения в матката или хормонален дисбаланс. Феталните малформации при плъховете, като допълнителни ребра, бъбречни аномалии и адактилия, са били подобни на тези, наблюдавани при плъхове след третиране с антиестрогени. Когато бременните плъхове са третирани с по-високи дози fluconazole (10 до 40 mg/kg дневно), са наблюдавани удължаване на продължителността на контракциите, дистокия и по-ниска преживяемост на потомството.

Fluconazole не е бил канцерогенен при мишки и плъхове, третирани перорално в продължение на 24 месеца с дози до 10 mg/kg дневно. При плъхове fluconazole е увеличил честотата на хепатоцелуларни аденоми и е намалил честотата на фиброаденоми на гръдните жлези, както и на доброкачествените надбъбречни феохромоцитомии.

Fluconazole няма генотоксичен или мутагенен потенциал.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Diflazon капсули 50 mg: lactose monohydrate, maize starch, colloidal anhydrous silica, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: titanium dioxide (E171), син оцветител V (E131).

Diflazon капсули 100 mg: lactose monohydrate, maize starch, colloidal anhydrous silica, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: titanium dioxide (E171), син оцветител V (E131), червен оцветител 4R (E124), оранжев оцветител FCF (E110), черен оцветител PN (E151).

Diflazon капсули 150 mg: lactose monohydrate, maize starch, colloidal anhydrous silica, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: titanium dioxide (E171), син оцветител V (E131).

Diflazon капсули 200 mg: lactose monohydrate, maize starch, colloidal anhydrous silica, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: titanium dioxide (E171), син оцветител V (E131), червен оцветител 4R (E124).



6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температури под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

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

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

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 1 твърда капсула от 150 mg (1 блистерна опаковка от 1 капсула) в сгъваема кутия

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

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

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Не се изискват специални указания.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

25 април, 2003 г.

