

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIFLUCAN®
ДИФЛУКАН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	22.06.00 11-13576-48
699/ 20.06.06	<i>M. M. M.</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

DIFLUCAN® съдържа като лекарствено вещество fluconazole под формата на капсули от 50 mg и 150 mg и разтвор за интравенозно приложение с концентрация 2 mg/ml във физиологичен разтвор.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули и разтвор за интравенозно приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечението с fluconazole може да се започне и преди получаване на резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания. В случай, че е необходимо, след получаване на тези резултати терапията може съответно да се промени.

1. Криптококова болест, в това число криптококов менингит и инфекции с различна локализация (напр. белодробна, кожна). Лекарственият продукт може да се прилага при пациенти с нормална имунна система и при пациенти, заразени с вируса на СПИН, с органна трансплантация или други причини за имунна супресия. Fluconazole може да се прилага като поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив при криптококова болест при пациенти със СПИН.

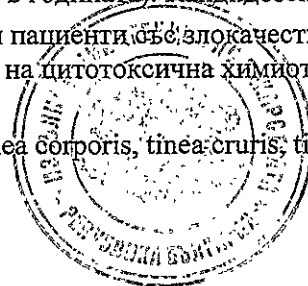
2. Системна кандидоза, включително кандидемия, дисеминирана кандидоза или други форми на инвазивна кандида-инфекция: кандидозни перитонити, ендокардити, инфекции на очите, белодробни и уроинфекции. Лекарственият продукт намира приложение при пациенти със злокачествени заболявания, пациенти в интензивни отделения, такива, получаващи цитотоксична и имunosупресивна терапия, или болни, при които съществуват други предразполагащи фактори за кандидозни инфекции.

3. Кандидоза на лигавиците. Към този вид инфекции се отнасят орофарингеална, езофагеална, неинвазивна бронхопулмонална кандидоза, кандидурия, кожнолигавична и хронична атрофична кандидоза на лигавицата на устата (при пациенти със зъбни протези). Fluconazole може да се прилага при пациенти с нормални защитни сили и имунокомпрометирани болни. Лекарството се прилага за предотвратяване на рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН.

4. Генитална кандидоза. Остра и рекурентна вагинална кандидоза, както и за профилактика на рецидивите (три и повече епизода в годината). Кандидозен баланит.

5. Профилактика на микотични инфекции при пациенти със злокачествени заболявания, предразположени към такива инфекции вследствие на цитотоксична химиотерапия или лъчелечение.

6. Дерматомикози, в това число tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onychomycosis) и кожна кандидоза.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

7. Дълбоки ендемични микози при имунокомпетентни пациенти: кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза и хистоплазмоза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза fluconazole се определя според естеството и тежестта на инфекцията. Повечето случаи на вагиналната кандидоза се овладяват с еднократна доза. При инфекции, при които е необходимо fluconazole 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. При пациенти, заразени със СПИН и криптококов менингит или рекурентна орофарингеална кандидоза, обикновено е необходимо провеждане на поддържаща терапия с цел предотвратяване на рецидиви.

Приложение при възрастни

1. Обичайната доза при криптококов менингит или криптококови инфекции с различна локализация през първия ден е 400 mg, след което терапията продължава с 200 – 400 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението при криптококови инфекции зависи от клиничното и микологичното повлияване, но обикновено е минимум 6 – 8 седмици за криптококов менингит.

Превантивно срещу рецидивите на криптококов менингит при пациенти със СПИН след приключване на пълен курс първична терапия fluconazole може да се прилага ежедневно в доза 200 mg неопределено дълго време.

2. Обичайната доза при кандидемия, дисеминирана кандидоза и други инвазивни кандидозни инфекции е 400 mg през първия ден, след което терапията продължава с 200 mg ежедневно. В зависимост от клиничното повлияване дозата може да се увеличи до 400 mg дневно. Продължителността на терапията се базира на клиничния отговор.

3. При орофарингеална кандидоза обикновено дозата е 50 – 100 mg веднъж дневно в продължение на 7 – 14 дни. При необходимост лечението може да продължи и по-дълго при пациенти с тежка имunosупресия. При атрофична кандидоза на лигавицата на устната кухина, свързана със зъбни протези, дозата е 50 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни, като заедно с това се обработва и протезата с антисептичен разтвор.

При други кандидозни инфекции на лигавиците (с изключение на вагиналната кандидоза, вж. по-долу), напр. езофагит, неинвазивни бронхопулмонални инфекции, кандидурия, кожнолигавична кандидоза и други, ефективната доза е обикновено 50 – 100 mg дневно в продължение на 14 – 30 дни.

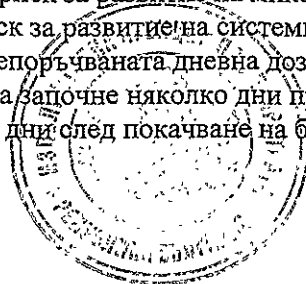
За профилактика на рецидиви на орофарингеална кандидоза при пациенти със СПИН след първоначалния пълен курс на лечение fluconazole може да се прилага в доза 150 mg един път седмично.

4. За лечение на вагинална кандидоза се прилага една капсула 150 mg fluconazole еднократно през устата.

За намаляване на честотата на рекурентни епизоди на вагинална кандидоза може да се използва доза 150 mg един път месечно. Продължителността на лечението е индивидуална, но варира от 4 до 12 месеца. При някои пациентки може да се наложи по-често прилагане.

При кандидозен баланит се назначава еднократен прием на доза 150 mg fluconazole.

5. Препоръчаната профилактична доза за предотвратяване на кандидоза е между 50 и 400 mg, приемани веднъж дневно, според съществуващия риск за развитие на микотична инфекция. При пациенти, при които съществува висок риск за развитие на системни инфекции, напр. пациенти с тежка и продължителна неутропения, препоръчаната дневна доза е 400 mg в един прием дневно. Приложението на fluconazole трябва да започне няколко дни преди очакваното настъпване на неутропенията и да продължи 7 дни след покачване на броя на неутрофилите над 1000 клетки/ml.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

6. При кожни инфекции, включително *tinea pedis, corporis, cruris* и кожни кандидозни инфекции, се препоръчват два алтернативни режима на дозиране – 150 mg веднъж седмично или 50 mg ежедневно, приети в една дневна доза. Продължителността на лечението е обикновено 2 – 4 седмици, но при *tinea pedis* може да е необходимо удължаване на лечението до 6 седмици.

Препоръчаната доза при *tinea versicolor* е 300 mg в един прием седмично в продължение на 2 седмици; при някои пациенти може да е необходимо прилагане на 300 mg и през третата седмица, докато при някои пациенти може да е достатъчна еднократна доза от 300 до 400 mg. Алтернативна схема на дозиране е ежедневен прием на 50 mg в продължение на 2 до 4 седмици.

При лечение на инфекции с *tinea unguium* препоръчаната доза е 150 mg веднъж седмично. Лечението продължава, докато заразеният нокът отпадне и се замени с нов незаразен. Израстването на ноктите на ръцете и краката трае съответно 3 – 6 и 6 – 12 месеца. Разбира се, тези срокове варират в големи граници в зависимост от индивида и неговата възраст. След успешно лечение на продължителна хронична инфекция в някои случаи ноктите остават частично обезформени.

7. При лечение на дълбоки ендемични микози дозата варира от 200 до 400 mg дневно за период до 2 години.

Продължителността на лечението се определя индивидуално, но в рамките на:

- 11 – 24 месеца при кокцидиоидомикоза;
- 2 – 17 месеца при паракокцидиоидомикоза;
- 1 – 16 месеца при споротрихоза;
- 3 – 17 месеца при хистоплазмоза.

Приложение при деца

Както при възрастните, продължителността на лечението се определя от клиничния и микологичния отговор на терапията. При деца не трябва да се надвишава максималната еднократна дневна доза, определена за възрастни. Fluconazole се прилага в еднократна доза всеки ден.

Препоръчаната доза fluconazole при кандидоза на лигавиците е 3 mg/kg дневно. За по-бързо достигане на равновесни плазмени концентрации през първия ден може да се приложи натоварваща доза 6 mg/kg.

За лечение на системни кандидози и криптококови инфекции препоръчаната доза е 6 – 12 mg/kg дневно според тежестта на заболяването.

За профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти с повишен риск в резултат на неутропения вследствие цитотоксична химиотерапия или лъчелечение дозата е 3 до 12 mg/kg дневно според степента и продължителността на неутропенията (вж. Приложение при възрастни). (За деца с увредена бъбречна функция вж. Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност).

Приложение при деца на възраст 4 седмици и по-малки

Новородените екскретират fluconazole бавно. През първите две седмици от живота се прилага същата доза в mg/kg както при по-големи деца, но интервалът на дозиране е на 72 часа. През третата и четвъртата седмица от живота същата доза се дава на всеки 48 часа.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

При пациенти, при които няма данни за нарушения в бъбречната функция, се препоръчват същата доза и режим на дозиране както при възрастни. При пациенти с редуцирана бъбречна функция (клирънс на креатинина < 50 ml/min) дозирането става по описания по-долу начин.

Приложение при бъбречно увреждане

Fluconazole се екскретира предимно непроменен с урината. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на fluconazole, се започва с натоварваща доза 50 до 400 mg, след което (според индикациите) дневната доза се определя по следната таблица:

Креатининов клирънс (ml/min)	Процент от препоръчаната дневна доза
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Регулярна хемодиализа	100% след всяка диализа

Начин на приложение

Fluconazole се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия със скорост, не висока от 10 ml/min, като начинът на въвеждане се определя според клиничното състояние на пациента. При преминаване от парентерално към перорално лечение или обратно дневната доза не се променя. Fluconazole е разтворен в 0.9% физиологичен разтвор, като всеки 200 mg (банка от 100 ml) съдържа по 15 mmol Na⁺ и Cl⁻. Тъй като fluconazole е разтворен във физиологичен разтвор, при пациенти, които са на ограничаващ приема на натрий и течности режим, е необходимо съответно да бъде съобразена скоростта на въвеждане на течности.

4.3. Противопоказания

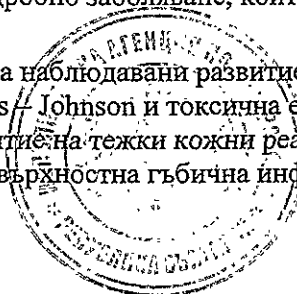
Fluconazole не се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към лекарството, някое от помощните вещества или сходни азолови съединения. Въз основа на данните от проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с използването на многократно дозиране, е противопоказано едновременното лечение с terfenadine при пациенти, които получават многократно fluconazole 400 mg дневно или по-високи дози. (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия) Приложението на cisapride е противопоказано при пациенти, приемащи fluconazole (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

В редки случаи при лечение с fluconazole се наблюдават прояви на тежки чернодробни увреждания, включително смъртни случаи, предимно при пациенти с тежко основно заболяване.

В тези случаи на свързана с fluconazole хепатотоксичност не е отбелязана никаква видима връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта на пациента. Проявите на хепатотоксичност при лечение с fluconazole обикновено са обратими след прекъсване на терапията. Пациенти, при които настъпят промени на чернодробните ензимни тестове по време на лечение с fluconazole, трябва да бъдат проследявани за евентуално развитие на по-тежки чернодробни увреждания. Лечението с fluconazole трябва да се прекрати при поява на клинични белези или симптоми на чернодробно заболяване, които могат да се дължат на лекарството.

В някои редки случаи при лечение с fluconazole са наблюдавани развитие на екسفолитивни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермолиза. Пациенти със СПИН са по-предразположени към развитие на тежки кожни реакции към много лекарства. Ако по време на лечение с fluconazole на повърхностна гъбична инфекция се появи



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

обрив, който може да се дължи на fluconazole, следва терапията да се преустанови. Ако при пациенти, лекувани за инвазивни/системни микози, се появи обрив, който може да се дължи на fluconazole, те трябва да бъдат проследявани внимателно и ако се развият булозни лезии или erythema multiforme, терапията да се преустанови.

Едновременното приложение на fluconazole в дози, по-ниски от 400 mg дневно, с terfenadine трябва внимателно да се мониторира (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия).

Както и при другите азоли в редки случаи е наблюдавана анафилаксия.

Някои азоли, вкл. fluconazole, са били свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото проследяване има много редки случаи на удължаване на QT интервала и torsades de pointes при пациенти, приемащи fluconazole. Тези съобщения са включвали тежко болни пациенти с множество утежняващи рискови фактори като морфологични сърдечни заболявания, електролитни аномалии и съпътстваща терапия, които може да са допринесли за удължаването на QT интервала.

Fluconazole трябва да се прилага внимателно при пациенти с такива потенциално проаритмогенни състояния.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

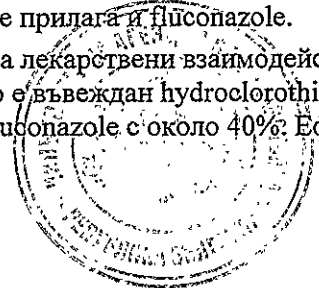
Антикоагуланти: При проучване на лекарствените взаимодействия е установено, че fluconazole, удължава протромбиновото време (с 12%) след прием на warfarin при здрави мъже. След пускането му на пазара, както и при другите азолови антимиотични средства, са получени съобщения за кървене (суфузии, епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия и мелена), свързани с удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи едновременно fluconazole и warfarin. Протромбиновото време при пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти, трябва да бъде внимателно мониторирано.

Azithromycin: В открито, рандомизирано, тройно кръстосано проучване при 18 здрави доброволци е оценен ефекта на единична перорална доза azithromycin 1200 mg върху фармакокинетиката на единична перорална доза fluconazole 800 mg, както и ефектите на fluconazole върху фармакокинетиката на azithromycin. Не е установено сигнификантно фармакокинетично взаимодействие между fluconazole и azithromycin.

Бензодиазепини (краткодействащи): След перорално приложение на midazolam fluconazole води до увеличение на концентрацията на midazolam и до психомоторни ефекти. Този ефект върху midazolam е по-изразен след перорален прием на fluconazole, отколкото при интравенозно приложение на fluconazole. Ако е необходима едновременна терапия с бензодиазепини при пациенти, приемащи fluconazole, трябва да се обмисли намаляване на дозата на бензодиазепина, а пациентите трябва да бъдат подходящо мониторирани.

Cisapride: Има съобщения за реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включително torsade de pointes, при пациенти, на които са прилагани fluconazole и cisapride едновременно. В контролирано проучване е установено, че едновременната употреба на fluconazole 200 mg еднократно дневно и cisapride 20 mg четири пъти дневно води до сигнификантно повишение на плазмените нива на cisapride и удължаване на QTc интервала. Приложението на cisapride при пациенти, приемащи fluconazole, е противопоказано. (Вж. раздел 4.3. Противопоказания.) *Cyclosporin:* В кинетично проучване при пациенти с бъбречна трансплантация е установено, че прилагането на 200 mg fluconazole дневно води до бавно нарастване на циклоспориновите концентрации. При друго подобно изследване, при което са въвеждани многократно 100 mg fluconazole дневно, обаче не е установена промяна на нивата на cyclosporin при пациенти с костномозъчна трансплантация. Препоръчва се мониториране на концентрациите на cyclosporin при пациенти, при които се прилага и fluconazole.

Hydrochlorothiazide: В едно кинетично проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, получаващи fluconazole, многократно е въвеждан hydrochlorothiazide, което е довело до нарастване на плазмените концентрации на fluconazole с около 40%. Ефект от



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

такава величина не изисква промяна в режима на дозиране на fluconazole при пациенти, получаващи и съпстваща терапия с диуретици, но лекарите трябва да го имат предвид.

Перорални контрацептиви: Проведени са три кинетични проучвания на взаимодействията между комбинирани перорални контрацептиви и многократно дозиран fluconazole. Не са установени значими ефекти върху нивото на нито един от хормоните при доза на fluconazole 50 mg дневно, докато при 200 mg площта под кривата на етинил естрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно с 40% и 24%. В проучване с fluconazole 300 mg дневно площта под кривата (AUC) за ethinyl estradiol и norethindrone се е увеличила съответно с 24% и 13%. Следователно не може да се очаква многократно прилаганият в такива дози fluconazole да има неблагоприятен ефект върху ефективността на комбинирания перорални контрацептиви.

Phenytoin: Съвместното приложение на phenytoin и fluconazole може да доведе до клинично значимо нарастване на концентрациите на phenytoin. При необходимост от комбинирано приложение на двете лекарства трябва да се мониторира концентрациите на phenytoin и съответно да се коригира неговата доза, за да се поддържат терапевтични концентрации.

Rifabutin: Има данни за наличие на взаимодействие при едновременно приложение на fluconazole и rifabutin, което води до повишаване на серумните концентрации на rifabutin. Има съобщения за увеит при пациенти, при които fluconazole и rifabutin са прилагани едновременно. Пациентите, които получават rifabutin и fluconazole едновременно, трябва да се наблюдават внимателно.

Rifampicin: Едновременното приложение на fluconazole и rifampicin води до 25% намаляване на площта под кривата и 20% скъсяване на времето на полуелиминиране на fluconazole. При пациенти, които получават rifampicin и fluconazole едновременно, трябва да се обмисли повишаване на дозата на последния.

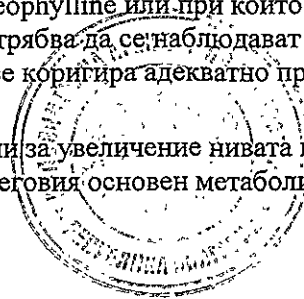
Сулфанилуриейни лекарства: Установено е, че при здрави доброволци едновременното приложение на fluconazole удължава времето на полуелиминиране на пероралните сулфанилуриейни лекарства (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide и tolbutamide) При пациенти с диабет комбинирането на fluconazole с тези лекарства е възможно, но трябва да се има предвид възможността за хипогликемични епизоди.

Tacrolimus: Има съобщения за взаимодействия при едновременно приложение на fluconazole с tacrolimus, което води до повишаване на серумните концентрации на tacrolimus. Има съобщения за нефротоксичност при пациенти, при които fluconazole е прилаган едновременно с tacrolimus. Пациентите, които приемат едновременно fluconazole и tacrolimus, трябва да се наблюдават внимателно.

Terfenadine: Поради появата на тежки сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QT_c-интервала при пациенти, приемащи азолови антимиотици заедно с terfenadine, са проведени проучвания върху тези взаимодействия. В проучване, при което fluconazole е прилаган в доза 200 mg дневно, не е установено удължаване на QT_c-интервала. В друго проучване, при което са използвани дневни дози от 400 до 800 mg fluconazole, е установено, че fluconazole, приложен в дози, равни или по-високи от 400 mg дневно, значително повишава плазмените концентрации на terfenadine, когато двете лекарства се прилагат в комбинация. Комбинираното приложение на fluconazole в дози, равни или по-високи от 400 mg, с terfenadine е противопоказано (вж. раздел 4.3. Противопоказания). Едновременното приложение на fluconazole в дози, по-ниски от 400 mg дневно, с terfenadine трябва внимателно да се мониторира.

Theophylline: В плацебо-контролирано проучване е установено, че въвеждането на 200 mg fluconazole в продължение на 14 дни води до 18% намаляване на средния плазмен клирънс на theophylline. Пациенти, които получават високи дози theophylline или при които е налице повишен риск за развитие на теофилинова токсичност, трябва да се наблюдават за симптоми на такава, докато получават и fluconazole, като терапията се коригира адекватно при развитие на токсични ефекти.

Zidovudine: Две кинетични проучвания дават данни за увеличение нивата на zidovudine най-вече поради забавено превръщане на zidovudine в неговия основен метаболит. Едно



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

DIFLUCAN® (Fluconazole)

проучване определя нивата на zidovudine при пациенти със СПИН или ARC преди и след 200 mg fluconazole дневно за период от 15 дни. Резултатите сочат значително покачване на AUC (20%) на zidovudine. Второто рандомизирано, двойно-кръстосано проучване за два периода определя нивата на zidovudine при HIV-инфектирани пациенти. В двата случая през период от 21 дни пациентите са получавали zidovudine 200 mg на всеки 8 часа с или без fluconazole 400 mg дневно за период от 7 дни. AUC за zidovudine значително нараства (74%) по време на съвместното приложение с fluconazole. Пациенти, които получават тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции, свързани със zidovudine.

Използването на fluconazole при пациенти, които приемат едновременно astemizole или други лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450, може да бъде свързано с повишаване на серумните концентрации на тези лекарства. При липса на окончателна информация за тези взаимодействия е необходимо внимателно приложение на тези лекарства заедно с fluconazole. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Проучвания за взаимодействия сочат, че при едновременен прием на перорален fluconazole с храна, cimetidine, антиациди или при тотална телесна ирадиация по повод на костно-мозъчна трансплантация не настъпва клинично значима промяна в абсорбцията на fluconazole.

Лекарите трябва да знаят, че не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти, но такива могат да възникнат.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Има съобщения за множествени вродени аномалии при деца, чиито майки са лекувани с високи дози fluconazole (400 до 800 mg дневно) за 3 или повече месеца по повод на кокцидиоидомикоза. Причинно-следствената връзка между fluconazole и тези аномалии е неясна. Нежелани лекарствени реакции върху плода при животни са наблюдавани само при приложение на много високи дози fluconazole, при които са регистрирани и токсични ефекти при майката. При дози от 5 до 10 mg/kg не са наблюдавани ефекти върху плода; увеличаването на феталните анатомични варианти (допълнителни ребра, дилатация на бъбречното легенче) и забавяне на осификацията се наблюдават при 25 до 50 mg/kg и по-високи дози. При дози, вариращи от 80 mg/kg до 320 mg/kg (приблизително 20-60 пъти препоръчителната доза за хора), ембриолеталитетът при плъхове се е увеличил и са се появили аномалии в плода, включващи плаващи ребра, вродена цепка на небцето и абнормна кранио-фациална осификация. Тези ефекти се свързват с инхибиране на синтеза на естроген при плъхове и може би са резултат от известното действие на понижения естроген върху бременността, органогенезата и раждането.

Приложението по време на бременност трябва да се избягва с изключение на случаите на тежки и потенциално животозастрашаващи микотични инфекции, при които ползата от лечение с fluconazole значително превишава възможния риск за детето.

Приложение по време на кърмене

Не се препоръчва приложението на fluconazole при жени, които кърмят поради това, че fluconazole достига в млякото концентрации, близки до плазмените.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Опитът с fluconazole показва, че лечението с него не нарушава способността на пациентите да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

Fluconazole обикновено се понася добре. Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са:

Нарушения на нервната система: главоболие;

Гастроинтестинални нарушения: коремни болки, диария, флатуленция, гадене;

Чернодробни/жлъчни нарушения: чернодробна токсичност, в това число редки смъртни случаи, увеличена алкална фосфатаза, увеличен билирубин, увеличени СГОТ и СГПТ;

Нарушения на кожата/подкожните тъкани: обрив.

При някои пациенти, особено такива с тежки основни заболявания като СПИН и рак, по време на лечение с fluconazole и сходни лекарства са наблюдавани промени в бъбречните и хематологичните функционални показатели, както и абнормни стойности на чернодробните показатели (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), но клиничната значимост и причинно-следствената връзка с лечението не е сигурна.

В допълнение след маркетинга на продукта са се появили следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на хемопоетичната и лимфната системи: левкопения, включваща неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения;

Нарушения на имунната система: анафилаксия (в това число ангиоедем, оток на лицето, сърбеж, уртикария);

Метаболитни/хранителни нарушения: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия;

Нарушения на нервната система: замаяност, гърчове;

Сърдечно-съдови нарушения: удължаване на QT интервала, torsades de pointes (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба);

Гастроинтестинални нарушения: диспепсия, повръщане, промяна във вкуса;

Чернодробни/жлъчни нарушения: чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатоцелуларна некроза, жълтеница;

Нарушения на кожата/подкожните тъкани: алоpecia, ексфолиативни кожни промени, включително синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза;

4.9. Предозиране

Докладвани са случаи на предозиране с fluconazole и в един от тях се касае за 42-годишен мъж, носител на HIV, който след приемане на 8200 mg fluconazole развива халюцинации и параноидно поведение. След приемане в болница състоянието му се е възстановило за 48 часа.

В случай на предозиране се прилага симптоматично лечение (поддържаща терапия и при необходимост стомашна промивка).

Fluconazole се екскретира предимно в урината, поради което форсираната диуреза вероятно ще ускори елиминирането му. Тричасова хемодиализа води до намаляване на плазмените концентрации с близо 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Триазолови производни, АТС код: J02AC

Fluconazole, триазолов антимикотичен агент, е мощен и специфичен инхибитор на стероловия синтез на фунгите.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

Приложен и перорално, и интравенозно, fluconazole е бил ефективен при редица модели на микотични инфекции при животни. Добро терапевтично повлияване е установено при опортюнистични микози като инфекции, причинени от *Candida spp.*, в това число системни кандидози при имунокомпрометирани животни; при инфекции с *Cryptococcus neoformans*, включително вътречерепни инфекции; при инфекции, причинени от *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.* Fluconazole е показал ефективност и при ендемични микози при животни, в това число инфекции с *Blastomyces dermatitides*, инфекции с *Coccidioides immitis*, вкл. вътречерепни, и инфекции, предизвикани от *Histoplasma capsulatum*, при животни с нормална и компрометирана имунна система.

Докладвани са случаи на суперинфекция с *Candida species*, различни от *C. albicans*, които често са генетично нечувствителни на fluconazole (напр. *Candida krusei*). Тези случаи могат да изискват алтернативно антимикотично лечение.

Fluconazole има висока специфичност за цитохром Р-450-зависимите ензими на гъбичките. Прилаган в доза 50 mg дневно в продължение на 28 дни, той 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 до 400 mg fluconazole дневно. Проучването на взаимодействията с antipyrine говорят за липса на ефект върху неговия метаболизъм на еднократно или многократно прилаган fluconazole в доза 50 mg.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на fluconazole са сходни след интравенозно или перорално приложение. След перорално приложение fluconazole се резорбира добре и плазмените концентрации (и системната бионаличност) са над 90% от концентрациите, които се достигат след интравенозно въвеждане. Абсорбцията от гастроинтестиналния тракт не се повлиява при едновременен прием с храна. Максималните плазмени концентрации на гладно се достигат между 0.5 и 1.5 часа след приема, като времето на полуелиминиране 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.

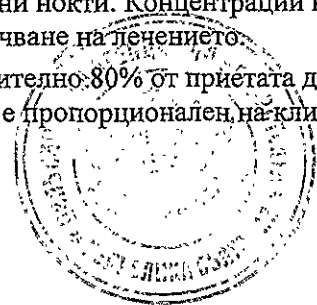
Приложението на натоварваща доза (през първия ден), която е два пъти по-висока от обичайната дневна доза, позволява достигане на 90% от равновесните плазмени концентрации на втория ден след началото на лечението. Обемът на разпределение е близък до обема на тоталната телесна течност. Свързването с плазмените протеини е ниско (11 – 12 %).

Fluconazole прониква добре във всички изследвани телесни течности. Концентрациите на fluconazole в слюнката и храчката са близки до тези в плазмата. При пациенти с микотичен менингит концентрациите в ЦСТ са приблизително 80% от съответните плазмени концентрации.

Високи концентрации в кожата, превишаващи серумната, се достигат в стратум корнеум, епидермис-дерма и потта. Fluconazole кумулира в стратум корнеум. При доза 50 mg дневно концентрацията на fluconazole след 12 дни е 73 µg/g и седем дена след прекратяване на лечението е все още 5,8 µg/g. При доза 150 mg веднъж седмично концентрациите на fluconazole 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 fluconazole 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 fluconazole се измерват в ноктите и шест месеца след приключване на лечението.

Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на fluconazole е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за циркулиращи метаболити.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

Дългото време на полуелиминиране създава предпоставки за лечение на вагиналната кандидоза с еднократна доза, а за лечение на останалите микози – с еднократен дневен и еднократен седмичен прием на лекарството.

Клинично проучване сравнява концентрациите в слюнката и плазмата след еднократен прием на fluconazole 100 mg, приет като капсула и като орална суспензия (изплакване и задържане в устата за две минути, след което се поглъща). Максималната концентрация в слюнката се достига 5 минути след поглъщане на суспензията и е 182 пъти по-висока от максималната концентрация, която се достига на 4-ия час след прием на капсулата. След 4-я час и при двете форми концентрациите в слюнката са сходни. Средната AUC (0 – 96) в слюнката, която се достига след прием на суспензията, е значително по-голяма от наблюдаваната след прием на капсулата. Няма значителни разлики в скоростта на елиминиране от слюнката или плазмените фармакокинетични параметри за двете форми.

Фармакокинетика при деца

При деца е докладвана следната фармакокинетична информация:

Проучена възраст	Доза (mg/kg)	Време на полуелиминиране (часове)	AUC (mcg.h/ml)
11 дена - 11 месеца	Единична IV 3 mg/kg	23	110.1
9 месеца - 13 години	Единична р.о. 2 mg/kg	25.0	94.7
9 месеца - 13 години	Единична р.о. 8 mg/kg	19.5	362.5
5 години - 15 години	Многократно дозиране IV 2 mg/kg	17.4*	67.4*
5 години - 15 години	Многократно дозиране IV 4 mg/kg	15.2*	139.1*
5 години - 15 години	Многократно дозиране IV 8 mg/kg	17.6*	196.7*
Средна възраст 7 години	Многократно дозиране р.о. 3 mg/kg	15.5	41.6

*Показва последния ден

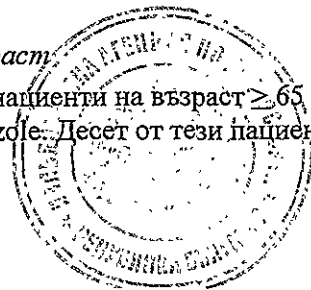
При преждевременно родени (гестационна възраст приблизително 28 седмица) интравенозно е приложен fluconazole в доза 6 mg/kg, която е давана всеки трети ден за максимум пет дози, докато преждевременно родените са били в интензивното отделение. Средното време на полуелиминиране е било 74 часа (вариращ 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 тринадесетия ден.

Площта под кривата (mcg.h/ml) е била 271 (от 173 до 385) на първия ден и се е увеличила средно до 490 (в рамките на 292 – 734) на седмия и е намаляла средно до 360 (от 167 до 566) на тринадесетия ден.

Обемът на разпределение (ml/kg) е бил 1183 (от 1070 до 1470) на първия ден и се е увеличил с времето средно до 1184 (от 510 до 2130) на седмия и 1328 (от 1040 до 1680) на тринадесетия ден.

Фармакокинетика при пациенти в напреднала възраст

Проведено е фармакокинетично проучване при 22 пациенти на възраст ≥ 65 години, получаващи еднократна перорална доза от 50 mg fluconazole. Десет от тези пациенти са



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

DIFLUCAN® (Fluconazole)

получавали съпътстваща терапия с диуретици. C_{max} е бил 1.54 mcg/ml и е достигнато 1.3 часа след дозирането. Средната AUC е била 76.4 ± 20.3 mcg.h/ml, а средното терминално време на полуелиминиране – 46.2 часа. Тези стойности на фармакокинетичните параметри са по-високи от аналогичните стойности, съобщавани при здрави млади мъже-доброволци. Едновременното приложение на диуретици не е променило сигнификантно AUC или C_{max} . В допълнение, креатининовият клирънс (74 ml/min), процентът непроменено лекарство, екскретирано с урината (0 – 24 ч., 22%) и изчисленият бъбречен клирънс на fluconazole (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 fluconazole при пациенти в напреднала възраст изглежда са свързани с намалена бъбречна функция, характерна за тази група. Графика на терминалното време на полуелиминиране спрямо креатининовия клирънс за всеки пациент, сравнена с кривата предполагаемо време на полуелиминиране – креатининов клирънс, получена при нормални субекти и пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, показва, че 21 от 22 пациента попадат в доверителния интервал от 95% на кривите предполагаемо време на полуелиминиране – креатининов клирънс. Тези резултати съответстват на хипотезата, че по-високите стойности на фармакокинетичните параметри при пациентите в напреднала възраст, сравнени със здрави млади мъже-доброволци, са в резултат на намалената бъбречна функция, която се очаква при пациентите в напреднала възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза: Няма данни за канцерогенен потенциал на fluconazole 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: Няма данни за мутагенна активност на fluconazole с или без метаболитна активация от тестовите при 4 щама *S. typhimurium*, както и при лимфома L5178Y при мишки. Не са наблюдавани хромозомни мутации при цитогенетични проучвания in-vivo (върху клетки от костен мозък на мишки след перорално въвеждане на fluconazole) и in-vitro (човешки лимфоцити, експонирани на 1000 µg/ml fluconazole).

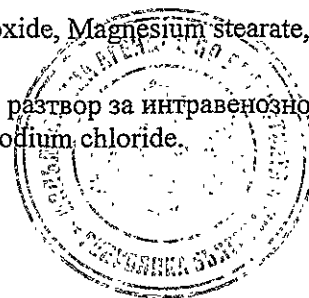
Увреждане на фертилитета: Fluconazole, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 µg/kg или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, няма ефект върху фертилитета на женски или мъжки плъхове, въпреки че е наблюдавано леко забавяне на раждането при 20 mg/kg p.o. В едно перинатално проучване при плъхове е установено, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg (приблизително 5 – 15 пъти препоръчаната за хора доза) и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Такъв ефект не е наблюдаван при доза от 5 mg/kg. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Въздействието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози fluconazole. При жени, лекувани с fluconazole, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. раздел 5.1. Фармакодинамични свойства).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Кансули: Lactose, Maize starch, Colloidal silicium dioxide, Magnesium stearate, Sodium laurylsulfate

Разтвор за интравенозно приложение: Fluconazole разтвор за интравенозно приложение е стерилен воден изоосмотичен разтвор, който съдържа sodium chloride.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DIFLUCAN® (Fluconazole)

6.2. Несъвместимости

Fluconazole разтвор за интравенозно приложение е съвместим със следните разтвори:

- Глюкоза 20%;
- разтвор на Рингер;
- разтвор на Хартман;
- Калиев хлорид в глюкоза;
- Натриев бикарбонат 4.2%;
- Аминофузин;
- Физиологичен разтвор.

Fluconazole 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.

6.3. Срок на годност

Капсули, разтвор за интравенозно приложение: 5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура, по-ниска от 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Капсули: PVC/aluminium блистерни опаковки

Разтвор за интравенозно приложение: бутилки от безцветно стъкло тип 1 с гумена запушалка с алуминиева обкатка и пластмасово капаче

6.6. Инструкции за приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Diflucan® sol.inf. 2 mg/ml – 50, 100 ml – 20010470

Diflucan® caps. 50 mg – 20010471

Diflucan® caps. 150 mg – 20010472

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

17.05.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

