

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

DIFLAZON® инфузионен разтвор 2 mg/ml
(ДИФЛАЗОН)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 ml разтвор (1 банка) съдържа 200 mg флуконазол
(1 ml разтвор съдържа 2 mg флуконазол)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Системни кандидози при не-неутропенични и стабилни неутропенични пациенти, вкл. дисеминирани кандидози (също и хронични) и други форми на прогресивни кандидозни инфекции – перитонеални, ендокардиални, трахеални и инфекции на пикочните пътища. Флуконазолът може да бъде използван за лечение на пациенти с малигнома или предразположени към кандидозни инфекции; при пациенти на лечение с цитостатици или имunosупресори, както и при пациенти в интензивни отделения.
- Мукозни кандидози – орофарингеални, езофагеални, неинвазивни белодробни инфекции, кандидурия, кожно-лигавични и хронични орални атрофични кандидози (включително при пациенти с HIV-инфекция и други имунокомпрометирани).
- Криптококови, вкл. криптококов менингит и микотични инфекции на други органи (бели дробове, кожа). Флуконазол може да се използва също за лечение на болни от СПИН и на други имунокомпрометирани болни.
- Флуконазол може да се прилага и за профилактика на кандидози преди трансплантация на хематопоетични клетки и при пациенти предразположени към подобни инфекции вследствие на терапията с цитостатици или на лъчевата терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

При невъзможност за перорално приложение се препоръчва интравенозното инфузионно лечение с разтвор на флуконазол. 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

- Системни кандидози при не-неутропенични и стабилни неутропенични пациенти:

400 mg дневно през първия ден от лечението, последвани от дози от 200 mg до 400 mg дневно. Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор на пациента. Лечението трябва да продължи поне още 2 седмици след получаването на отрицателна хемокултура и отзвучаване на симптомите на заболяването.

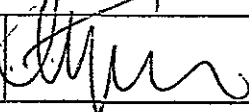
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба №

Д-3588/05-06-04

607/24.04.01



При изключително тежки инфекции могат да се назначават дневни дози до 800 mg.

- **Кандидози на лигавиците** – включително при HIV-положителни пациенти и при други имунодепримирани болни:

Препоръчаната дневна доза е от 50 mg до 100 mg. При първата проява на болестта лечението обикновено продължава от 7 до 14 дни и 3 седмици при имунокомпрометирани пациенти. При изключително тежки мукозни инфекции може да се наложи 30-дневна терапия с дози от 100 mg до 200 mg дневно.

- **Криптококов менингит** при болни от СПИН: 400 mg дневно през първия ден, последвани от 200 mg до 400 mg дневно в продължение на 6 до 8 седмици.
- **Поддържащо лечение** при пациенти със СПИН и с криптококов менингит: 200 mg дневно перорално.

За профилактика на кандидозите преди трансплантация на кръвотворни клетки и/или преди лечение с цитостатици или лъчева терапия на пациенти с малигнома трябва да бъдат предписвани дози от 50 mg до 400 mg дневно и след това да се коригират съобразно степента на неутропенията и очаквания риск от гъбична инфекция. Флуконазолът трябва да се започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи поне още 7 дни след като броят на неутрофилните левкоцити е надхвърлил $1000/\text{mm}^3$.

Деца

Както при възрастни с подобни инфекции продължителността на лечението при децата зависи от клиничното им състояние и от отговора на лечението на микозите. Предписваната на възрастни максимална дневна доза не трябва да се превишава при децата. Флуконазолът би трябвало да се назначава на базата на еднократна дневна доза.

При нормална бъбречна функция тежките инфекции с *Candida* при деца се лекуват с 6 mg до 12 mg /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 флуконазол. По преценка на лекаря и в зависимост от отговора на лечението при животозастрашаващи инфекции може да се предпише максимална дневна доза до 12 mg/kg телесно тегло.

При деца на възраст от 5 до 13 години е позволена максимална дневна доза от 400 mg флуконазол.

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

Клирънс на креатинина	Интервал/дневна доза
<ul style="list-style-type: none">• > 40 ml/min• 21-40 ml/min	<ul style="list-style-type: none">• 24 часа (обичайната схема на дозиране)• 48 часа или половината от обичайната дневна доза
<ul style="list-style-type: none">• 10-20 ml/min	<ul style="list-style-type: none">• 72 часа или една трета от обичайната дневна доза

При деца с бъбречна недостатъчност дозата трябва да се намали според указанията за възрастни.

След всяка хемодиализа обикновено е необходимо да се даде допълнителна единична доза от 50 mg активно вещество, като някои автори препоръчват даже 100 или 200 mg. При пациенти на постоянна амбулаторна перитонеална диализа



се препоръчва доза от 150 mg флуконазол да се прилага в 2-литрова диализна торбичка на интервал от 2 дни.

4.3. Противопоказания

Лекарството не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към флуконазола, към други азолни съставки или към някои други от неговите ingredienti.

Флуконазолът инхибира функцията на чернодробната ензимна система P450, намалява метаболизма на някои медикаменти (terfenadine, cisapride, astemizole), 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

Флуконазолът се екскретира непроменен през урината, поради което се препоръчва да се внимава при пациенти с увредена бъбречна функция. Дневните дози от активната съставка 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 флуконазол 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 флуконазол при деца под 6-месечна възраст, поради което лекарят трябва сам да вземе решение за неговото предписване.

Да се обърне внимание на съдържанието на Na при приложение на болни с ограничение на натрия в диетата.

4.5. Лекарствени взаимодействия

При многократни и по-големи дози флуконазол могат да възникнат взаимодействия със следните активни субстанции:

- Взаимодействието на флуконазол с терфенадин, цизаприд и астемизол 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. Флуконазол инхибира дейността на чернодробната ензимна система P450, поради което се намалява метаболизмът на терфенадин, цизаприд и астемизол. Едновременната употреба на тези лекарства и на флуконазол е противопоказана.
- Флуконазол в съчетание с варфарин удължава протромбиновото време. При пациенти, които приемат едновременно флуконазол и кумаринови антикоагуланти трябва да се проследява протромбиновото време.
- Флуконазол удължава биологичния полуживот на оралните хипогликемизиращи средства, които са сулфонилурейни производни. При захарен диабет може да се назначават едновременно флуконазол и орални хипогликемизиращи средства, но трябва да се има предвид възможността от хипогликемия.
- Не трябва да се забравя, че при многократно едновременно приложение на хидрохлоротиазид и флуконазол се увеличава плазмената концентрация на флуконазола.



- Флуконазол увеличава плазмената концентрация на фенитоина и поради това дозите на фенитоина трябва да се коригират при едновременно приемане на двете активни субстанции.
- Рифампицин ускорява метаболизма на флуконазола. Поради това е необходимо да се увеличи адекватно дозата на флуконазола при едновременното прилагане на двете активни вещества.
- При пациенти с бъбречна трансплантация флуконазолът може да увеличи плазмените концентрации на циклоспорина. Поради това се препоръчва мониторирането на плазмените концентрации на циклоспорина при едновременно приемане на флуконазол и циклоспорин.
- Флуконазол увеличава плазмените концентрации на теофилина. Следователно се препоръчва мониториране на плазмените нива на теофилина при едновременната употреба на двете активни субстанции.
- Флуконазол може да увеличи плазмените концентрации на индинавир и мидазолам. Ако тези две лекарства се прилагат едновременно с флуконазола, тяхната дозировка трябва да бъде адекватно намалена.
- Клиничните изпитания са показали, че едновременното приложение на зидовудин и флуконазол може да доведе до увеличаване плазмените концентрации на зидовудина поради забавяне на неговия метаболизъм. Пациентите, които приемат и двете активни вещества, трябва да бъдат проследявани за евентуална проява на страничните явления на зидовудина.

4.6. Бременност и кърмене

Лекарственото средство 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 флуконазол се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на плазмените, кърменето по време на лечение с флуконазол трябва да бъде преустановено.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Евентуалните нежелани реакции при употребата на флуконазол са свързани със стомашно-чревния тракт: гадене, метеоризъм, повръщане, коремни болки и диария. Възможни са също главоболие, конвулсии и алопеция. Много рядко - кожни реакции на свръхчувствителност (кожен обрив, анафилаксия и ангиоедем, при който незабавно трябва да се прекрати лечението). 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 флуконазол се излъчва главно през урината, форсираната диуреза ускорява екскретирането му. 3-часова хемодиализа намалява наполовина плазмените нива на флуконазола.



5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамика

Флуконазол е ново синтетично активно вещество от групата на триазолите. Използва се за лечение на повърхностни и системни гъбични инфекции. Действа фунгостатично против много патогенни гъбички, като *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenkii*, *Paracoccidioides brasiliensis* и против повечето дерматофити. Той е по-слабо ефикасен срещу *Aspergillus* spp. и *Penicillium marneffei* и не е ефикасен срещу *C. krusei*, *C. glabrato*, *Fusarium* spp. и зигомицети.

Флуконазол е мощен селективен инхибитор на гъбичния ензим 14 α -деметилаза. Инхибира синтеза на ергостерола - главна съставка на клетъчната мембрана на гъбичките и плесените.

5.2. Фармакокинетика

Флуконазол има добри фармакокинетични свойства както при перорално, така и при интравенозно приложение.

Разпределение

Количеството на разпределения флуконазол се доближава до обема на разпределение в телесните течности. Свързването с плазмените протеини не надвишава 11-12%. Флуконазол прониква добре във всички телесни тъкани и течности, вкл. и в ликвора. Пиковите плазмени нива се достигат след ½ до 1 ½ часа, а биологичното му време на полуелиминиране е приблизително 30 часа (на това дълго биологично време на полуелиминиране се основава лечението на вагиналната кандидоза; при всички други показания се прилага еднократна дневна доза).

Метаболизъм

Флуконазол е подложен само слабо на предсистемен метаболизъм. Под 5% от активното вещество се подлага на метаболизъм при първо преминаване през черния дроб.

Елиминиране

Около 80% от флуконазола се елиминира през бъбреците непроменен, а останалата част като метаболити.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Стойностите на LD₅₀ след перорално приложение са били 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 са се движели 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 флуконазол, са показали 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 флуконазол не са наблюдавани умирения. При по-високи дози (1 до 2 g/kg флуконазол) смъртта настъпва 1 ½ часа до 3 дни след третирането; смъртта понякога е била предшествана от клонични гърчове. Острият токсичен ефект върху гризачи е минимален при дози,



ненадвишаващи 500 mg/kg телесно тегло. Уголемяване на хепатоцитите и мастна инфилтрация в различна степен са били установени при плъхове, третиранни в продължение на 1 месец с флуконазол в дози ≥ 100 mg/kg телесно тегло дневно, при кучета бийгъл, третиранни в продължение на 5 седмици с флуконазол в дози ≥ 30 mg/kg телесно тегло дневно и при мишки, третиранни в продължение на 6 месеца с флуконазол в дози ≥ 10 mg/kg телесно тегло дневно. При по-ниски дози не са наблюдавани подобни промени въпреки продължителното въвеждане на лекарството. При изключително високи дози са установени гранулирани цилиндри в седимента на урината и в пикочните пътища на гризачите.

Флуконазол не е оказал ефект върху плодовитостта на плъхове, третиранни перорално с дневни дози до 20 mg/kg телесно тегло. Фетални малформации са били регистрирани само когато дозите на флуконазола са надвишавали 50 mg/kg телесно тегло при плъхове и 25 mg/kg телесно тегло при зайци, причинявайки токсичност при майките или дисбаланс на хормоналната функция. Феталните малформации при плъхове като допълнителни ребра, бъбречни аномалии и адактилия са били сходни с наблюдаваните при плъхове, третиранни с антиестрогени. Ако бременни плъхове се третират с по-високи дози флуконазол (10 до 40 mg/kg телесно тегло дневно), се наблюдава пролонгация на контракциите, дистокия и по-ниска преживяемост на потомството.

Флуконазол не е показал данни за канцерогенност при мишки и плъхове, третиранни перорално в продължение на 24 месеца с дози до 10 mg/kg телесно тегло дневно. При плъхове флуконазол е довел до увеличаване честотата на хепатоцелуларните аденоми и до намаляване честотата на фиброаденомите на млечната жлеза, както и на бенигнените надбъбречни феохромоцитомии. Флуконазол няма генотоксични или мутагенни свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.3. Списък на помощните съставки

Sodium chloride	9.00 mg/ml
Water for injection q.s. to	1.00 ml

6.4. Несъвместимости

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

6.5. Срок на годност

2 години

6.6. Специални предпазни мерки за съхранение

Лекарството не трябва да се използва след изтичане на срока за годност, отбелязан на опаковката.

Да не се съхранява при температура над 30° C. Да се държи на недостъпни за деца места.

6.7. Естество и съдържание на опаковката

Банка с разтвор от 100 ml

6.6. Указания за употреба и работа с препарата



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

**9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ НА ПОДНОВЯВАНЕ НА
РЕГИСТРАЦИЯТА**

**10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА
КХП**

14 февруари 2000

