

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Забележка: Тези КХП, данни за опаковката и листовката са във версия, валидна до Решението на Европейската комисия.

След Решението на Комисията Компетентните власти на държавите членки, в преговори с референтната държава членка, ще актуализират продуктовата информация както се изисква. Ето защо тези КХП, данни за опаковката и листовката за пациента е възможно да не представляват настоящите текстове.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg твърди капсули

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg флуконазол (*fluconazole*).

Помощни вещества: всяка твърда капсула съдържа 149,12 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Всяка твърда желатинова капсула от 150 mg се състои от тюркоазено синьо тяло и тюркоазено синьо капаче с надпис “Pfizer” и код “FLU-150” с черно мастило. Размерът на капсулите е 1.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дифлукан е показан при следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1):

- остра вагинална кандидоза, когато прилагането на локално лечение не е подходящо.
- *Candidal balanitis*, когато прилагането на локално лечение не е подходящо.

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимикотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Еднократна доза 150 mg.

Специални популации

Старческа възраст

В случай, че няма данни за бъбречно увреждане, трябва да се прилага обичайната доза.

Бъбречно увреждане

Флуконазол се екскретира основно чрез урината в непроменен вид. Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при генитална кандидоза при педиатричната популация не са установени. Наличните данни за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението при пациенти на възраст между 12 и 17 години е наложително, прилаганата дозировка е същата като при възрастни.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат цели и не зависят от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлукан като многократна доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна система

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

Хепатобилиарна система

Дифлукан се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлукан. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло.

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали екسفолитивни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят *булозни* лезии или мултиформен еритем.

Свърхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлукан и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Капсулите съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 сърдечно-съдови 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 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 QTc-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 клирънс 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 (вж. 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 (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага 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.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром Р450 (СУР) изоензим 2С9 и умерен инхибитор на СУР3А4. Флуконазол е също инхибитор на изоензим СУР2С19. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на други съставки, метаболизиращи от СУР2С9 и СУР3А4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторира. 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).

Алфентанил: по време на съпътстващо лечение с флуконазол (400 mg) и алфентанил (20 µg/kg) интравенозно при здрави доброволци, АUC₁₀ на алфентанил се е увеличила 2 пъти вероятно чрез инхибиране на СУР3А4. 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 Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имуносупресирани 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 постмаркетинговия 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез СУР2С9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на варфарин.

Бензодиазепини (краткодействащи), т.е. мидазолам, триаололам: след перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам

7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триазолам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триазолам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. 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 мониторираны.

Карбамазепин: флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението 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. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна 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: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. 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.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен in vivo или in vitro, флуконазол може да повиши 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 (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: 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 НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC₂₄ на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, 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 и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50%, и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и

инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

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.

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 по отношение 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: (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4): едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{max} 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 обмисли 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 съответно 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

Данните от няколкостотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/дн.) флуконазол, прилаган като еднократна или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху плода.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, изкривяване на фемура и радио-хумерална синостоza) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дн.) 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).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не трябва да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху 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 ефекта на Дифлукан върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Дифлукан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава (>1/10) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлукан със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, неутропения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замайване, нарушения на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата	
Хепатобилиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата(вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска	

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, с изключение на показанието за генитална кандидоза, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи 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. Трчасова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: антимиотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимиотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-

метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимиотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детеродна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимиотична активност *in vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp.. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка между AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

Механизъм/ми на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти. Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимиотробни средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимиотробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S<=R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S<=R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства 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. 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. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деведесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. 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 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 седем дена 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 в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългият елиминационен полуживот 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.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) времето на полуживот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при дозировка от 1 mg/kg. Средният плазмен елиминационен полуживот е вариал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на елиминационният полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с елиминационният полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола; Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (вариращо от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял 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 ($\text{mcg}\cdot\text{h/ml}$) 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 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 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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, а средният терминален 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_{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

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват 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/ден (приблизително 2 – 7 пъти по-високи от препоръчаните дози при хора). При мъжки плъхове, третирани с 5 и 10 mg/kg/ден, е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 $\mu\text{g/kg}$ или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат

Състав на капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Патентно синьо В (E131)

Масило:

Шеллак, черен железен оксид, N-бутилов алкохол, безводен алкохол, пречистена вода, пропиленгликол, промишлен денатуриран спирт, изопропилов алкохол, амоняк, концентриран разтвор, калиев хидроксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

150 mg капсули: прозрачен PVC блистер или бял непрозрачен PVC/PVDC блистер с гръб от алуминиево фолио.

Всяка опаковка съдържа 1 капсула.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на {име на ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 mg твърда капсула
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 mg твърда капсула
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg твърда капсула
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 200 mg твърда капсула
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 50 mg
Помощно вещество/помощни вещества): всяка твърда капсула съдържа 49,70 mg лактоза монохидрат

Всяка твърда капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 100 mg
Помощно вещество/помощни вещества): всяка твърда капсула съдържа 99,41 mg лактоза монохидрат

Всяка твърда капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 150 mg
Помощно вещество/помощни вещества): всяка твърда капсула съдържа 149,12 mg лактоза монохидрат

Всяка твърда капсула съдържа флуконазол (*fluconazole*) 200 mg
Помощно вещество/помощни вещества): всяка твърда капсула съдържа 198,82 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Всяка твърда желатинова капсула от 50 mg се състои от бяло тяло и тюркоазено синьо капаче с надпис "Pfizer" и код "FLU-50" с черно мастило. Размерът на капсулите е 4.

Всяка твърда желатинова капсула от 100 mg се състои от бяло тяло и синьо капаче с надпис "Pfizer" и код "FLU-100" с черно мастило. Размерът на капсулите е 2.

Всяка твърда желатинова капсула от 150 mg се състои от тюркоазено синьо тяло и тюркоазено синьо капаче с надпис "Pfizer" и код "FLU-150" с черно мастило. Размерът на капсулите е 1.

Всяка твърда желатинова капсула от 200 mg се състои от бяло тяло и виолетово капаче с надпис "Pfizer" и код "FLU-200" с черно мастило. Размерът на капсулите е 0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дифлукан е показан при следните гъбични инфекции, (вж. точка 5.1).

Дифлукан 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 лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атопична кандидоза (възпаление на устата в резултат от зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни.
- Вагинална кандидоза, остра или рекурентна, когато локалното лечение не е подходящо.
- Кандидозен баланит, когато локалното лечение не е подходящо.
- Дерматомикоза, включително *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна инфекция с *candida*, когато е предписано системно лечение.
- *Tinea unguium* (онихомикоза), когато се счита, че други агенти не са подходящи.

Дифлукан 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 HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно)
- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

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

Дифлукан се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Дифлукан може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимикотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

<u>Показание</u>		<u>Дозировка</u>	<u>Продължителност на лечението</u>
Криптококоза	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се приложат 800 mg дневно.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза през първия ден: 800 mg дневно Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.

Лечение на кандидоза на лигавиците	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.
Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	- Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	- Езофагиална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	- Остра вагинална кандидоза - Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	- Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.

Дерматомикози	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea pedis</i> може да продължи до 6 седмици
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици
	- <i>tinea unguium</i> (онихомикоза)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израстне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани.
Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm^3 .

Специални популации

Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата.

При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

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

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава дневна доза от 400 mg.

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

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Кърмачета, малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):

Показание	Дозировка	Препоръки
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години):

В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок

клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефективността при показанието за вагинална кандидоза при педиатричната популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението на вагинална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно. Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Новородени на термин (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg, както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

Начин на приложение

Дифлукан може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Капсулите трябва да се приемат цели и не зависят от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлукан като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

Флуконазол е проучван при лечението на *tinea capitis* при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20%. По тази причина Дифлукан не бива да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Дълбоки ендемични микози

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокцидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2).

Хепатобилиарна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Дифлукан се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлукан. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло.

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж точка 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Пациентите със СПИН са по-склонни да развиват тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.

Свърхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлукан и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Капсулите съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти е протоположана:

Цизаприд: има съобщения за сърдечно-съдови 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 и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е противопожано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: поради сериозни сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc-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 противопожано (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 клирънс 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 противопожано (вж. 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 (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага 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.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. Флуконазол е също инхибитор и на изоензим CYP2C19. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на другисъставки, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторираат. 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).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез 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 Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б 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 постмаркетинговия 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на варфарин.

Бензодиазепини (краткодействащи), напр. мидазолам, триазолам: след перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триазолам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триазолам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. 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 и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението 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. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна 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: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. 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.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да повиши 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-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: 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 НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC₂₄ на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, 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 и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50% и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

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.

Винка алкалоиди: въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (напр., винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект по отношение 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: (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4): едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{max} 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.

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 съответно 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

Данните от няколко стотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/ден) флуконазол, прилаган като еднократна или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху плода.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дн.) 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).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не бива да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху 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 ефекта на Дифлукан върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Дифлукан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава ($>1/10$) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлукан със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	

Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата	
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата(вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска	

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, като се изключи показанието генитална кандидоза, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи 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. Три-часова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимикотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимикотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детородна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимикотична активност *In vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. Krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от шамове, за които флуконазол има по-висока MIC.

Механизъм/ми на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимикотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S</R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства 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. 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. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. 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 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 седем дена 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 в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретират непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългото време на полуживот 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.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) времето на полу живот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средният елиминационен полуживот от плазмата е вариал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност

на елиминационния полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с полуживота след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола; Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният полуживот е бил 74 часа (вариращо 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 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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$, а средният терминален 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_{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

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват 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/ден, е наблюдавано нарастване на честотата на хепатоцелуларен аденом

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 $\mu\text{g/kg}$ или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра,

фигура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат

Състав на капсулна обвивка:

50 mg капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Патентно синьо В (E131)

100 mg капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Еритрозин (E127)
Патентно синьо В (E131)

150 mg капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Патентно синьо В (E131)

200 mg капсули
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Еритрозин (E127)
Индигокармин (E132)

Масило:

Шеллак, черен железен оксид, N-бутилов алкохол, безводен алкохол, пречистена вода, пропиленгликол, промишлен денатуриран спирт, изопропилов алкохол, амоняк, концентриран разтвор, калиев хидроксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

50 mg и 150 mg капсули: прозрачен PVC блистер или бял непрозрачен PVC/PVDC блистер с гръб от алуминиево фолио.

100 mg и 200 mg капсули: прозрачен PVC блистер или бял непрозрачен PVC блистер с гръб от алуминиево фолио.

Всяка опаковка съдържа 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 или 500 капсули, твърди.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на {име на ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/ml перорален разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от пероралния разтвор съдържа 5 mg флуконазол (*fluconazole*).

Помощни вещества: 1 ml съдържа 0,1334 g захароза и 0,9635 g глицерол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Прозрачен, безцветен до бледо жълт разтвор, по-вискозен от водата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дифлукан е показан при следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1).

Дифлукан 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 лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атопична кандидоза (възпаление на устата в резултат от зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни.
- Вагинална кандидоза, остра или рекурентна, когато локалното лечение не е подходящо.
- Кандидозен баланит, когато локалното лечение не е подходящо.
- Дерматомикоза, включително *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна инфекция с *candida*, когато е предписано системно лечение.
- *Tinea inguinum* (онихомикоза), когато се счита, че други агенти не са подходящи.

Дифлукан 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 HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно)

- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

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

Дифлукан се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагиална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Дифлукан може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимикотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

<u>Показание</u>		<u>Дозировка</u>	<u>Продължителност на лечението</u>
Криптококоза	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg

Кокцидиомикоза		200 mg до 400 mg	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се приложат 800 mg дневно.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза през първия ден: 800 mg дневно Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
Лечение на кандидоза на лигавиците	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.

Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	- Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	- Езофагиална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	- Остра вагинална кандидоза - Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	- Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.
Дерматомикози	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea pedis</i> може да продължи до 6 седмици
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици
	- <i>tinea unguium</i> (онихомикоза)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израстне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани.

Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm ³ .
---	--	------------------	---

Специални популации

Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

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

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава дневна доза от 400 mg.

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

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Кърмачета, малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):

Показание	Дозировка	Препоръки
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години):

В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефективността при показанието за вагинална кандидоза при педиатричната популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са описани в точка 4.8. Ако лечението на вагинална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термин (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно.

Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Новородени на термин (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

Начин на приложение

Дифлукан може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Приемът на Дифлукан не зависи от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлукан като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

Флуконазол е проучван при лечението на *tinea capitis* при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20%. По тази причина дифлукан не бива да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Дълбоки ендемични микози

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокцидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2).

Хепатобилиарна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Дифлукан се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно

чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар. Лечението с Дифлукан трябва да бъде прекратено при поява на симптоми, характерни за чернодробно заболяване, които биха могли да се дължат на флуконазол.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлукан. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло.

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж точка 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.

Свръхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол е мощен CYP2C9 инхибитор и умерен CYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на CYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлукан и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Дифлукан перорален разтвор съдържа глицерол. Глицеролът може да причини главоболие, стомашно дразнене, диария (вж. точка 4.8).

Дифлукан перорален разтвор съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба със следните други лекарствени продукти е протополоказана:

Цизаприд: има съобщения за сърдечно-съдови 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 и удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на флуконазол и цизаприд е протополоказано (вж. точка 4.3).

Терфенадин: поради сериозни сърдечни аритмии, които възникват вторично в резултат на удължаване на QTc-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 протополоказано (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 клирънс 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 протополоказано (вж. 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 протополоказано (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е протополоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е протополоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши

риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага 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.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на другисъставки, метаболизиращи от CYP2C9 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторира. 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).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез 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 Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б 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 постмаркетинговият 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на варфарин.

Бензодиазепини (краткодействащи), напр. мидазолам, триаолоам: след перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триаолоам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триаолоам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триаолоам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. 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 мониторираны.

Карбамазепин: флуконазол инхибира метаболизма на карбамазепин и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението 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. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна 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: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. 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 диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да

се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да повиши серумните концентрации на еверолимус чрез инхибиране на CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повишава плазмените концентрации на сиरोлимус 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 (Е-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: 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 многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC_{24} на фенитоин със 75%, и на 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 и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50%, и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от CYP3A4 и инхибирането на P-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

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.

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 по отношение 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: (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4): едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{max} 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 обмисли 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 съответно 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

Данните от няколкостотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/ден) флуконазол, прилаган като еднократна или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху плода.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/ден) 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).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не бива да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху 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 ефекта на Дифлукан върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Дифлукан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава ($>1/10$) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлукан със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата	

Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата(вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска	

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания с изключение на показанието за генитална кандидоза, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи 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. Трчасова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: антимиотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимиотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимиотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детородна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимиотична активност *in vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между AUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка AUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока MIC..

Механизъм/ми на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти. Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от МИС разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S≤/R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от МИС разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични данни

Фармакокинетичните свойства 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. 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. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. Свързането 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 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 седем дена 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 в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългият елиминационен полуживот 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.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) времето на полуживот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средният елиминационен полуживот от плазмата е вариал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на времето на полуживот в плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с времето на полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола; Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (вариращо от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял 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 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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$, а средният терминален 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_{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 е свързана с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват 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

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 $\mu\text{g/kg}$ или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява върху фертилитета на женски или мъжки плъхове.

Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фигура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично

понижаване на естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Глицерол 85%
Пречистена вода
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Течна черешова есенция

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

След отваряне, Diflucan трябва да се използва в рамките на 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Стъклена бутилка от тъмно стъкло Тип III 180 ml с алуминиева капачка с резба.

Мерителна чашка от 20 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт не бива да се използва ако се установят признаци на разваляне като необичайна миризма, промяна на цвета, видими частици или кристалчета.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на {име на ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 10 mg/ml прах за перорална суспензия
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg/ml прах за перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от готовата суспензия съдържа 10 mg флуконазол (*fluconazole*).
Помощни вещества: 0,58 g захароза на ml от готовата суспензия.

1 ml от готовата суспензия съдържа 40 mg флуконазол (*fluconazole*).
Помощни вещества: 0,55 g захароза на ml от готовата суспензия.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял прах за перорална суспензия, от който след разтваряне се получава бяла до белезникава суспензия с портокалов аромат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дифлукан е показан при следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1).

Дифлукан 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 лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атопична кандидоза (възпаление на устата в резултат от зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни.
- Вагинална кандидоза, остра или рекурентна, когато локалното лечение не е подходящо.
- Кандидозен баланит, когато локалното лечение не е подходящо.
- Дерматомикоза, включително *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кожна инфекция с *candida*, когато е предписано системно лечение.
- *Tinea unguium* (онихомикоза), когато се счита, че други агенти не са подходящи.

Дифлукан 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 HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.
- За редуциране на честотата на рекурентна вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно)
- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

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

Дифлукан се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Дифлукан може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимикотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

<u>Показание</u>		<u>Дозировка</u>	<u>Продължителност на лечението</u>
Криптококоза	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококовменингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg
Кокцидиоидомикоза		200 mg до 400 mg	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се приложат 800 mg дневно.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза през първия ден: 800 mg дневно Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
Лечение на кандидоза на лигавиците	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.

	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	14 до 30 дни (до постигане на ремисия на езофагеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.
Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	- Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имunosупресия.
	- Езофагиална кандидоза	100 mg до 200 mg дневно или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имunosупресия.
Генитална кандидоза	- Остра вагинална кандидоза - Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	- Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.
Дерматомикози	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> инфекции	150 mg веднъж седмично или 50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици, лечението на <i>tinea pedis</i> може да продължи до 6 седмици
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg до 400 mg веднъж седмично	1 до 3 седмици
		50 mg веднъж дневно	2 до 4 седмици

	- <i>tinea unguium</i> (онихомикоза)	150 mg веднъж седмично	Лечението трябва да продължи докато инфектираният нокът се замести (израстне неинфектиран). Повторният растеж на ноктите на пръстите на ръцете и съответно на краката нормално изисква 3 до 6 месеца и 6 до 12 месеца. Въпреки това растежът може да варира строго индивидуално и в зависимост от възрастта. След успешно лечение на продължителни хронични инфекции, ноктите обикновено остават деформирани.
Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		Дозировка: 200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm ³ .

Специални популации

Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

Когато курсът на лечение е с еднократна доза, не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

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

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава дневна доза от 400 mg.

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

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Кърмачета малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):

Показание	Дозировка	Препоръки
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години):

В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

Безопасността и ефективността при показанието за вагинална кандидоза при педиатричната популация не е установено. Наличните данни за безопасност за другите педиатрични показания са

описани в точка 4.8. Ако лечението на вагинална кандидоза при юноши (от 12 до 17 години) е наложително, прилаганата дозировка трябва да е същата както при възрастни.

Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно.

Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Новородени на термин (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

Начин на приложение

Дифлукан може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Приемът на Дифлукан не зависи от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействията при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлукан като многократно доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

Флуконазол е проучван при лечението на *tinea capitis* при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20%. По тази причина дифлукан не бива да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Дълбоки ендемични микози

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракоксидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2).

Хепатобилиарна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Дифлукан се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлукан. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло.

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развият тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.

Свърхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром Р450

Флуконазол е мощен СYP2C9 инхибитор и умерен СYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на СYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлукан и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дози под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Дифлукан прах за перорална суспензия съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

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 сърдечно-съдови 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 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 QTc-интервала при пациенти, приемащи азолови antimikotitsi 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 клирънс 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 (вж. 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 (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага 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.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на другисъставки, метаболизиращи от CYP2C9 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно да се мониторира. 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).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез 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 Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б 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 постмаркетинговия 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на варфарин.

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 поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триаололам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триаололам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триаололам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. 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 и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението 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. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна 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: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

НМG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с НМG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатининкиназата трябва да се мониторира. НМG-CoA редуктазните инхибитори трябва да се спрат, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатинкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен in vivo или in vitro, флуконазол може да повиши 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-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: Стах и AUC на флурбипрофен се повишават с 23% и 81% съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, Стах 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 НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC₂₄ на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение

серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, 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 СYP3A4, 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 и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50%, и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от СYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

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.

Винка алкалоиди: въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (напр., винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект по отношение на СYP3A4.

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: (инхибитор на СYP2C9 и СYP3A4): едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако

вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{\max} 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 обмисли 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 етинил естрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно 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

Данните от няколко стотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/дн.) флуконазол, прилаган като еднократна или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху плода.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дн.) 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).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не бива да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху 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 ефекта на Дифлукан върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци (вж. точка 4.8) по време на лечението с Дифлукан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава ($>1/10$) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлукан със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $<1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане, диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата	

Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата(вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска	

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, с изключение на показанието за генитална кандидоза са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи мерки и промивка на стомаха, ако е необходимо).

Флуконазол се екскретира в голяма степен с урината; предизвикаване 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: антимиотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC01

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимиотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимиотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детеродна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимиотична активност *in vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (МИС) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp.. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между АUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка АUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока МИС..

Механизъм/ми на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S≤/R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични данни

Фармакокинетичните свойства 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. 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 полуживот от плазмата е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. Свързането 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 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 седем дена 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 в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Екскреция

Елиминационният полуживот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългият елиминационен полуживот 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.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) времето на полуживот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средното време на полуживот в плазмата е вариал между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на времето на полуживот в плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с времето на полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола; Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средното време на полуживот е било 74 часа (вариращо 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 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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$, 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_{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 е свързана с намалена бъбречна функция, характерна за тази група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват 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

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 $\mu\text{g/kg}$ или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява върху фертилитета на женски или мъжки плъхове. Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на

естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Силиций, колоиден, безводен

Титанов диоксид (Е 171)

Ксантанова гума

Натриев цитрат

Лимонена киселина, безводна

Натриев бензоат

Натурален портокалов аромат (съдържа портокалово масло и малтодекстрин)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на праха за перорална суспензия е 24 месеца.

Срокът на годност на готовата суспензия е 28 дни.

Готова суспензия: Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Праха за перорална суспензия 10 mg/ml и 40 mg/ml (бутилка от 60 ml): Да се съхранява под 25°C

Праха за перорална суспензия 10 mg/ml (бутилка от 175 ml): Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

За условията на съхранение на готовата суспензия, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилка от 60 ml или 175 ml с пластмасова, защитена от деца запушалка или алуминиева запушалка с непрекъсната резба, съдържаща бял до почни бял прах за перорална суспензия, от който след разтваряне се получава бяла до белезникава суспензия с портокалов вкус.

Дифлукан и свързани с него имена 10 mg/ml прах за перорална суспензия:

Бутилка от 60 ml съдържа 24,4 g прах за перорална суспензия. След разтваряне, обемът на суспензията е 40 ml, като използваемия обем е 35 ml.

Бутилка от 175 ml съдържа 67,1 g прах за перорална суспензия. След разтваряне, обемът на суспензията е 110 ml, като използваемия обем е 100 ml.

Дифлукан и свързани с него имена 40 mg/ml прах за перорална суспензия:

Бутилка от 60 ml съдържа 24,4 g прах за перорална суспензия. След разтваряне, обемът на суспензията е 40 ml, като използваемия обем е 35 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

С бутилката от 60 ml е предоставена мерителна лъжичка от 5 ml и/или разграфена спринцовка от 5 ml снабдена с адаптор за дозиране от бутилката.

С бутилката от 175 ml е предоставена мерителна чашка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за разтваряне:

След разреждане се получава бяла до почти бяла суспензия с портокалов вкус.

За бутилката от 60 ml:

1. Разклатете бутилката, за да се аерира праха.
2. Добавете малко количество вода и разклатете енергично. Долейте вода до маркировката на бутилката (тя съответства на 24 ml вода).
3. Разклатете добре за 1-2 минути до получаване на хомогенна суспензия.
4. Запишете датата на изтичане на срока на годност на етикета на бутилката (сроктът на годност на готовата суспензия е 28 дни).

За бутилката от 175 ml: (Приложимо само ако се предлага във Вашата страна)

1. Разклатете бутилката, за да се аерира праха.
2. Измерете 66 ml вода и добавете в бутилката.
3. Разклатете добре за 1-2 минути до получаване на хомогенна суспензия.
4. Запишете датата на изтичане на срока на годност на етикета на бутилката (сроктът на годност на готовата суспензия е 28 дни).

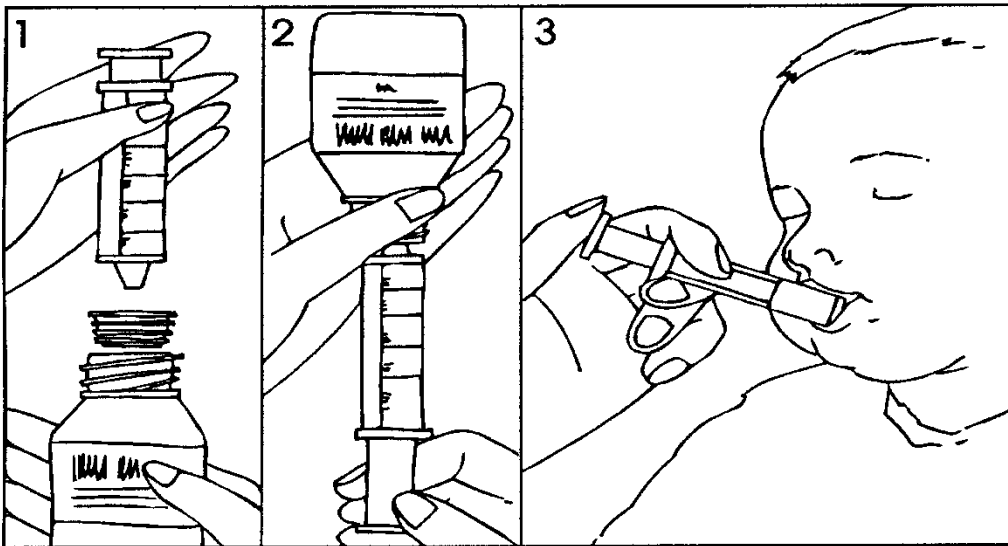
Инструкции за употреба:

Затворената бутилка с готовата суспензия трябва да се разклаща преди всяка употреба..

Инструкции за употреба на педиатричната спринцовка: (Приложимо само ако се предлага във Вашата страна)

Разклатете добре готовата суспензия.

1. Отворете бутилката (защитната капачка);
2. Поставете адаптора на спринцовката в гърлото на бутилката (1, 2 – вж. фигура 1);
3. Обърнете бутилката със спринцовката на обратно и изтеглете количеството суспензия, предписано от Вашия лекар (Фигура 2). Деленията на спринцовката са разграфени в ml. При деца не бива да се надвишава максималната дозировка за възрастни (вж. раздел 4.2)
4. Отстранете спринцовката от бутилката;
5. При по-малки деца лекарството може да се даде директно в устата от спринцовката. По време на прилагането, детето трябва да бъде изправено. Насочете спринцовката към вътрешността на бузата; бавно освободете суспензията в устата на (Фигура 3). При по-големи деца, суспензията може да бъде поставена в лъжичка и да се изпие от детето.
6. Изплакнете спринцовката след употреба.
7. Затворете бутилката със защитната капачка; адапторът ще остане на гърлото на бутилката.



Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Суспензията, останала неизползвана 28 дни след приготвянето трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на {име на ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 mg/ml инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 25 ml инфузионен разтвор съдържа 50 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всеки 50 ml инфузионен разтвор съдържа 100 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всеки 100 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg флуконазол (*fluconazole*).
Всеки 200 ml инфузионен разтвор съдържа 400 mg флуконазол (*fluconazole*).

Всеки ml съдържа 2 mg флуконазол.

Помощни вещества: всеки ml съдържа 9 mg натриев хлорид (еквивалентен на 0,154 mmol натрий)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дифлукан е показан при следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1).

Дифлукан е показан при възрастни за лечение на:

- Криптококов менингит (вж. точка 4.4).
- Кокцидиомикоза (вж. точка 4.4). Инвазивна кандидоза.
- Кандидоза на лигавиците, включително орофарингеална, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична лигавично-кожна кандидоза.
- Хронична орална атопична кандидоза (възпаление на устата в резултат от зъбни протези), в случай, че зъбната хигиена или локалното лечение са недостатъчни.

Дифлукан 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 HIV или, при които рискът от рецидив е повишен.

- Профилактика на кандидиазни инфекции при пациенти с продължителна неутропения (като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които са на химиотерапия или пациенти, подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (вж. точка 5.1)).

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

Дифлукан се прилага при лечението на кандидоза на лигавиците (орофарингеална, езофагиална), инвазивна кандидоза, криптококови менингити и профилактика на кандидоза при имунокомпрометирани пациенти. Дифлукан може да се прилага като поддържаща терапия, за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде започнато преди да са известни резултатите от микробиологичното и другите лабораторни изследвания.; въпреки това, когато резултатите са известни, терапията трябва да се коригира подходящо.

Трябва да се вземат под внимание официалните препоръки за правилната употреба на антимиотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се основава на вида и сериозността на гъбичната инфекция. Лечението на инфекциите, изискващи многократно прилагане трябва да продължи докато клиничните симптоми или лабораторните резултати покажат, че активната микотична инфекция е отстранена. Неадекватният курс на терапия може да доведе до рецидив на инфекцията.

Възрастни

<u>Показание</u>		<u>Дозировка</u>	<u>Продължителност на лечението</u>
Криптококоза	- Лечение на криптококов менингит	Натоварваща доза: 400 mg през първия ден Последваща доза: 200 mg до 400 mg дневно	Обикновено от 6 до 8 седмици. При животозастрашаващи инфекции, дневната доза може да бъде увеличена до 800 mg
	- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.	200 mg дневно	Неопределено при дневна доза от 200 mg

Кокцидиомикоза		200 mg до 400 mg	От 11 месеца до 24 месеца или по-дълго в зависимост от пациента. При някои инфекции, особено менингит може да се приложат 800 mg дневно.
Инвазивна кандидоза		Натоварваща доза: 800 mg през първия ден Последваща доза: 400 mg дневно	В общия случай, препоръчителната продължителност на лечението при кандидемия е 2 седмици след първи отрицателен резултат от кръвна култура и отшумяване на симптомите на кандидемията.
Лечение на кандидоза на лигавиците	- Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	7 до 21 дни (до постигане на ремисия на орофарингеалната кандидоза). По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Езофагиална кандидоза	Натоварваща доза: 200 mg до 400 mg през първия ден. Последваща доза: 100 mg до 200 mg дневно	14 до 30 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Кандидурия	200 mg до 400 mg дневно	7 до 21 дни. По-дълги периоди могат да са наложителни при пациенти със сериозно нарушен имунитет.
	- Хронична атрофична кандидоза	50 mg дневно	14 дни
	- Хронична кожно-лигавична кандидоза	50 mg до 100 mg дневно	До 28 дни. Може да се наложат по-дълги периоди в зависимост както от тежестта на инфекцията, така и от подлежащото имунно увреждане и инфекция.

Предотвратяване на рецидив на лигавична кандидоза при инфектирани с HIV пациенти с висок риск от рецидив	- Орофарингеална кандидоза	100 до 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
	- Езофагиална кандидоза	100 до 200 mg или 200 mg 3 пъти седмично	Неопределен период при пациенти с хронична имуносупресия.
Генитална кандидоза	- Остра вагинална кандидоза - Кандидозен баланит	150 mg	Еднократна доза
	- Лечение и профилактика на рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода на година)	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), последвани от 150 mg веднъж седмично поддържаща доза	Поддържаща доза: 6 месеца.
Профилактика на кандидоза при пациенти с продължителна неутропения		200 mg до 400 mg	Лечението трябва да започне няколко дни преди очакваната неутропения и да продължи 7 дни след възстановяването след като неутрофилите се покачат над 1000 клетки на mm ³ .

Специални популации

Старческа възраст

Дозировката трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция (вж. *Бъбречно увреждане*).

Бъбречно увреждане

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

При пациенти (включително деца) с увредена бъбречна функция, когато се налага многократно приложение на флуконазол, се започва с първоначална доза 50 mg до 400 mg, основана на препоръчаната дневна доза според показанието. След първоначалната натоварваща доза, дневната доза (според индикациите) се определя по следната таблица:

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

Пациентите на постоянна диализа трябва да получават 100% от препоръчаната доза след всяка диализа; през дните, свободни от диализа, пациентите трябва да получават намалена доза в съответствие с креатининовия им клирънс.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени, по тази причина флуконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

При педиатричната популация не бива да се превишава дневна доза от 400 mg.

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

За педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция вж. дозирането при *Бъбречно увреждане*. Фармакокинетиката на флуконазол при педиатрична популация с бъбречна недостатъчност не е проучена (за новородени, които често проявяват първична бъбречна незрялост, моля вижте по-долу).

Новородени, кърмачета, малки деца и деца (от 28 дни до 11 години):

Показание	Дозировка	Препоръки
- Кандидоза на лигавиците	Първоначална доза: 6 mg/kg Последваща доза: 3 mg/kg дневно	Първоначалната доза може да бъде използвана през първия ден за по-бързо достигане на равновесно състояние.
- Инвазивна кандидоза - Криптококов менингит	Доза: 6 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Поддържаща терапия за предотвратяване на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидиви	Доза: 6 mg/kg дневно	В зависимост от тежестта на заболяването
- Профилактика на <i>Candida</i> при имунокомпрометирани пациенти	Доза: 3 до 12 mg/kg дневно	В зависимост от степента и продължителността на предизвиканата неутропения (вж. дозировката при възрастни)

Юноши (от 12 до 17 години):

В зависимост от теглото и развитието през пубертета, лекарят трябва да прецени коя дозировка (възрастни или деца) е най-подходяща. Клиничните данни показват, че децата имат по-висок клирънс на флуконазол в сравнение с възрастните. Дозировка от 100, 200 и 400 mg при възрастни съответства на дозировка от 3, 6 и 12 mg/kg при деца за постигане на сравнима системна експозиция.

Новородени на термина (0 до 27 дни):

Новородените отделят флуконазол бавно. Има малко фармакокинетични данни, подкрепящи тази дозировка при новородени на термина (вж. точка 5.2).

Възрастова група	Дозировка	Препоръки
Новородени на термин (0 до 14 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 72 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 72 часа
Новородени на термин (от 15 до 27 дни)	Същата дозировка mg/kg , както при кърмачета, малки деца и деца трябва да се прилага на всеки 48 часа.	Не бива да се надвишава максимална доза от 12 mg/kg на всеки 48 часа

Начин на приложение

Дифлукан може да се прилага перорално или чрез интравенозна инфузия, като това зависи от състоянието на пациента. При преминаване от интравенозен към перорален път на въвеждане или обратно, не е необходима промяна в дневната доза.

Интравенозната инфузия трябва да се прилага със скорост не повече от 10 ml/min. Инфузионният разтвор на Дифлукан съдържа 9 mg/ml (0.9%) натриев хлорид, като всеки 200 mg (100 ml флакон) съдържат 15 mmol Na⁺ и Cl⁻. Тъй като Дифлукан е наличен като разтвор в натриев хлорид, скоростта на инфузията трябва да се вземе предвид при пациентите, при които е необходимо ограничение на приема на натрий или течности

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество/активните вещества, сходни азолови съединения, или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Въз основа на данните от проучване на взаимодействия при многократно прилагане, едновременното прилагане с терфенадин е противопоказано при пациенти, приемащи Дифлукан като многократна доза от 400 mg дневно или по-висока. Едновременното прилагане на други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 като цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и еритромицин е противопоказано при пациенти, приемащи флуконазол (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tinea capitis

Флуконазол е проучван при лечението на *tinea capitis* при деца. Установено е, че не превъзхожда гризеофулвин и общата успеваемост е била по-малко от 20%. По тази причина дифлукан не бива да се използва при *tinea capitis*.

Криптококоза

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол на криптококоза с различна локализация (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Дълбоки ендемични микози

Данните за ефикасността от лечението с флуконазол при лечението на други форми на ендемични микози като паракокцидиомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени, което не позволява да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2).

Хепатобилиарна система

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробна дисфункция.

Дифлукан се свързва с редки случаи на сериозна чернодробна токсичност, включително смъртни случаи, основно при пациенти със сериозни подлежащи заболявания. В случаите на хепатотоксичност, свързана с флуконазол, не е установена връзка с общата дневна доза, продължителността на лечението, пола или възрастта. Хепатотоксичността, свързана с флуконазол, обикновено е била обратима при прекратяване на лечението.

Пациенти, при които се наблюдават абнормни промени в чернодробните функционални тестове по време на лечението с флуконазол, трябва да бъдат проследявани за проява на по-сериозно чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, указващи сериозни чернодробни ефекти (значима астения, анорексия, персистиращо гадене, повръщане и жълтеница). Лечението с флуконазол трябва незабавно да се прекрати и пациентът да се консултира с лекар.

Сърдечно-съдова система

Някои азоли, включително флуконазол са свързани с удължаване на QT интервала в електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение, са установени много редки случаи на удължаване на QT интервала и *torsades de pointes* при пациенти, приемащи Дифлукан. Тези случаи са включвали тежко болни пациенти с множество смесени рискови фактори, като например структурни увреждания на сърцето, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, което може да е допринесло.

Дифлукан трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмогенни състояния. Едновременното прилагане с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 е противопоказано(вж точка 4.3 и 4.5).

Халофантрин

Халофантрин удължава QT интервала при препоръчителната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. По тази причина едновременното прилагане на флуконазол и халофантрин не се препоръчва (вж. точки 4.3 и 4.5).

Дерматологични реакции

По време на лечението с флуконазол, пациентите рядко са проявявали ексфолиативни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Пациентите със СПИН са по-склонни да развиват тежки кожни реакции към множество лекарствени продукти. Ако пациент, лекуван за повърхностна гъбична инфекция, получи обрив, който може да се дължи на флуконазол, лечението трябва да бъде прекратено. Ако пациенти с инвазивна/системна гъбична инфекция получат обрив, те трябва да се наблюдават внимателно и лечението с флуконазол да се прекрати ако се появят булозни лезии или мултиформен еритем.

Свърхчувствителност

Анафилаксия е наблюдавана в редки случаи (вж. точка 4.3).

Цитохром Р450

Флуконазол е мощен СYP2C9 инхибитор и умерен СYP3A4 инхибитор. Флуконазол е също инхибитор и на СYP2C19. Пациенти, приемащи едновременно Дифлукан и лекарствени продукти с тесен терапевтичен интервал, метаболизирани чрез СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.5).

Терфенадин

Едновременното прилагане на флуконазол в дозировки под 400 mg дневно и терфенадин трябва внимателно да се мониторира (вж. точка 4.3 и 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,154 mmol натрий на ml. Това трябва да се има предвид при 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 протополоказана:

Цизаприд: има съобщения за сърдечно-съдови 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 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 QTc-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 клирънс 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 (вж. 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 (вж. точка 4.3).

Хинидин: въпреки че не е проучено *in vitro* и *in vivo*, едновременното приложение на флуконазол с хинидин може да доведе до инхибиране на метаболизма на хинидин. Прилагането на хинидин е

свързано с удължаване на QT и в редки случаи на *torsades de pointes*. Едновременното приложение на флуконазол и хинидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременното приложение на флуконазол и еритромицин би могло да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и с последваща внезапна сърдечна смърт. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти не се препоръчва:

Халофантрин: флуконазол може да повиши плазмените концентрации на халофантрин поради инхибиране CYP3A4. Едновременното приложение на флуконазол и еритромицин може да повиши риска от кардиотоксичност (удължен QT интервал, *torsade de pointes*) и впоследствие на внезапна сърдечна смърт. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на следните лекарствени продукти налага 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.

Проучванията на взаимодействията показват, че когато флуконазол за перорално приложение се приеме едновременно с храна, циметидин, антиациди или след облъчване на цялото тяло за костно-мозъчна трансплантация, не се наблюдава клинично значимо нарушение на абсорбцията на флуконазол.

Ефект на флуконазол върху други лекарствени продукти

Флуконазол е мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4. В допълнение на наблюдаваните/документираните взаимодействия, споменати по-долу, има риск от повишена плазмена концентрация на другисъставки, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4 едновременно приложени с флуконазол. Затова е необходимо повишено внимание при прилагане на тези комбинации и пациентите трябва внимателно 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).

Алфентанил: при едновременно лечение с флуконазол (400 mg) и интравенозен алфентанил (20 µg/kg) при здрави доброволци стойността на AUC₁₀ на алфентанил се е повишила 2 пъти, вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Може да е необходимо адаптиране на дозата на алденафил.

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 Б: едновременното приложение на флуконазол и амфотерицин Б при инфектирани нормални и имуносупресирани 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. По време на едновременното лечение с флуконазол и варфарин, протромбиновото време е било увеличено до 2 пъти, най-вероятно в резултат на инхибиране на варфариновия метаболизъм чрез CYP2C9. При пациенти, приемащи кумаринов тип антикоагуланти успоредно с флуконазол, протромбиновото време трябва да бъде внимателно мониторирано. Може да се наложи адаптиране на дозата на варфарин.

Бензодиазепини (краткодействащи), напр. мидазолам, триазолам: след перорално приложение на мидазолам флуконазол е довел до значително увеличение на концентрацията на мидазолам и до психомоторни ефекти. Едновременното поглъщане през устата на флуконазол 200 mg и мидазолам 7,5 mg е увеличило AUC и времето на полуживот на мидазолам, съответно 3,7 пъти и 2,2 пъти. 200 mg дневно флуконазол, приложени успоредно с триазолам 0,25 mg перорално са увеличили AUC и времето на полуживот на триазолам, съответно 4,4 пъти и 2,3 пъти. Потенциране и удължаване на ефектите на триазолам са наблюдавани при едновременно лечение с флуконазол. 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 и е наблюдавано повишаване на серумните нива на карбамазепин с 30%. Съществува риск за развитие на карбамазепинова токсичност. Може да се наложи корекция в дозата на карбамазепин, в зависимост от съотношението 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. Половината от дозата целекоксиб може да бъде достатъчна 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: съобщен един фатален случай на интоксикация с фентанил, дължаща се на възможно взаимодействие на фентанил с флуконазол. В допълнение при здрави доброволци е показано, че флуконазол забавя значимо елиминирането на фентанил. Увеличената концентрация на фентанил може да доведе до респираторна депресия. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за потенциален риск от респираторна депресия. Може да се наложат корекции на дозата на фентанил.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава, когато флуконазол се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи се чрез CYP3A4, като аторвастатин и симвастатин или чрез CYP2C9 като флувастатин. Ако е

необходима комбинирана терапия, пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на миопатия и рабдомиолиза и креатининкиназата трябва да се мониторира. НМГ-СоА редуктазните инхибитори трябва да се спрат, ако се наблюдава значимо увеличаване на креатинкиназата или се диагностицират или предполагат миопатия/рабдомиолиза.

Имуносупресанти (напр. циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол повишава значимо концентрацията и AUC на циклоспорин. По време на едновременното лечение с флуконазол 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно) е наблюдавано повишение на AUC на циклоспорин в рамките на 1,8 пъти. Тази комбинация може да се използва, като се намали дозата на циклоспорин в зависимост от концентрацията на циклоспорин.

Еверолимус: въпреки, че не е проучен *in vivo* или *in vitro*, флуконазол може да повиши 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-31 74), отговорен за най-голяма част от неговия ангиотензин-II-рецепторен антагонизъм при лечението с лосартан. Пациентите трябва постоянно да наблюдават кръвното си налягане.

Метадон: флуконазол може да повиши серумната концентрация на метадон. Може да е необходимо адаптиране на дозата на метадон.

Нестероидни противовъзпалителни средства: Стах и AUC на флурбипрофен се повишават с 23% и 81% съответно, когато се прилага с флуконазол, в сравнение със самостоятелното приложение на флурбипрофен. Подобно, Стах 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 НПВС. Може да е необходимо адаптиране на дозата на НСПВС.

Фенитоин: флуконазол инхибира чернодробния метаболизъм на фенитоин. Едновременното многократно прилагане на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенозно е предизвикало повишаване на AUC₂₄ на фенитоин със 75%, и на C_{min} със 128%. При едновременно приложение серумните концентрации на фенитоин трябва да се мониторира, 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 СYP3A4, 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 и C_{max} на саквинавир съответно с приблизително 50%, и 55% поради инхибирането на чернодробния метаболизъм на саквинавир от СYP3A4 и инхибирането на Р-гликопротеин. Взаимодействие със саквинавир/ритонавир не е проучвано и може да бъде по-изразено. Корекция на дозата на саквинавир може да е необходима.

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.

Винка алкалоиди: въпреки че не е проучено, флуконазол може да повиши плазмените нива на винка алкалоидите (напр., винкристин и винбластин) и да доведе до невротоксичност, което е възможно поради инхибиращия ефект на СYP3A4.

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: (инхибитор на СYP2C9 и СYP3A4): едновременното прилагане на вориконазол перорално (400 mg на 12 часа през първия ден, последвани от 200 mg на 12 часа за 2,5 дни) и флуконазол перорално (400 mg през първия ден, последвани от 200 mg дневно за 4 дни) на 8 здрави доброволци от мъжки пол, водят до повишаване на C_{max} и AUC на вориконазол средно с 57% (90% CI: 20%, 107%) и съответно 79% (90% CI: 40%, 128%). Не е установено какво намаляване на дозата/или честотата на вориконазол и флуконазол би елиминирало този ефект. Ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол, се препоръчва проследяване на свързаните с вориконазол нежелани реакции.

Зидовудин: флуконазол повишава C_{max} 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.

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 етинил естрадиол и левоноргестрел е нараснала съответно 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

Данните от няколко стотин бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/дн.) флуконазол, прилаган като еднократна или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху плода.

Има съобщения за множество вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушните миди, голяма предна фонтанела, деформация на фемура и радио-хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани за най-малко три месеца с високи дози (400-800 mg/дн.) 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).

Флуконазол в обичайни дозировки и краткотрайно лечение не трябва да се прилага при бременни, освен ако не е наложително.

Флуконазол във високи дози и/или продължителни терапевтични схеми не бива да се прилагат по време на бременност, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Кърмене

Флуконазол преминава в кърмата и достига концентрации по-ниски от тези в плазмата. Кърменето може да не се спира при еднократен прием на стандартна доза от 200 mg флуконазол или по-малко. Кърменето не се препоръчва при прием на многократни дози или на високи дози флуконазол.

Фертилитет

Флуконазол не влияе върху 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 ефекта на Дифлукан върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за евентуална поява на замаяност или припадъци

(вж. точка 4.8) по време на лечението с Дифлукан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако проявят някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава ($>1/10$) са главоболие, коремна болка, диария, гадене, повръщане, повишени стойности на серумната аланин аминотрансфераза, повишени стойности на серумната аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на алкалната фосфатаза и обрив.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Дифлукан със следните честоти: Много чести: ($\geq 1/10$); Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Агранулоцитоза, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеремия, хипокалемия
Психични нарушения		Сомнолентност, безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадъци, парестезия, замаяване, нарушения на вкуса	Тремор
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения			<i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4), удължаване на QT (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка, повръщане диария, гадене	Констипация диспепсия, метеоризъм, сухота в устата	

Хепато-билиарни нарушения	Повишение на аланин аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на аспартат аминотрансферазата (вж. точка 4.4), повишение на алкалната фосфатаза в кръвта (вж. точка 4.4)	Холестаза (вж. точка 4.4), жълтеница (вж. точка 4.4), повишен билирубин (вж. точка 4.4)	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.4), хепатит (вж. точка 4.4), хепатоцелуларно увреждане (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (вж. точка 4.4)	Лекарствен обрив (вж. точка 4.4), уртикария (вж. точка 4.4), пруритус, прекомерно изпотяване	Токсична епидермална некролиза, (вж. точка 4.4), синдром на Stevens Johnson, (вж. точка 4.4), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4), ексфолиативен дерматит, ангиоедем, оток на лицето, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, неразположение, астения, треска	

Педиатрична популация

Характеристиката и честотата на нежеланите реакции и лабораторни отклонения, отбелязани по време на педиатричните клинични изпитвания, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Има едновременни съобщения за предозиране с флуконазол и халюцинации и параноидно поведение. В случай на предозиране, може да се приложи и съответно симптоматично лечение (с поддържащи 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. Три-часова диализа намалява плазмените нива с приблизително 50%

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация

Фармакотерапевтична група: антимиотици за системно приложение, триазолови производни, АТС код: J02AC

Механизъм на действие

Флуконазол е триазолов антимиотичен агент. Основният му механизъм на действие е инхибиране на цитохром Р-450-медираното 14 алфа-ланостерол деметилиране при гъбичките, което представлява важна стъпка при биосинтеза на гъбичния ергостерол. Натрупването на 14 алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол от клетъчната мембрана на гъбичките и би могло да е причина за антимиотичната активност на флуконазола. Флуконазол е по-селективен при гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото при различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайници.

Установено е, че флуконазол в дозировка 50 mg дневно, прилаган до 28 дни не повлиява плазмените концентрации на тестостерон при мъже или стероидните концентрации при жени в детородна възраст. Флуконазол в дозировки от 200 mg до 400 mg дневно няма клинично значим ефект върху ендогенните стероидни нива или върху АСТН стимулирания отговор при здрави доброволци от мъжки пол. Проучвания върху взаимодействието с антипирин показват, че еднократните или многократни дози флуконазол 50 mg не оказват влияние върху метаболизма му.

In vitro чувствителност

Флуконазол показва антимиотична активност *In vitro* към повечето клинично разпространени видове *Candida* (включително *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* показва значителна чувствителност, докато *C. Krusei* е резистентна към флуконазол.

Флуконазол проявява *in vitro* активност и към *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, както и към ендемичните плесени *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

При проучванията върху животни има корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация (МИС) и ефикасността срещу експериментални микози в резултат на *Candida* spp. При клинични проучвания има почти 1:1 линейна взаимовръзка между АUC и дозата на флуконазола. Наблюдавана е също така директна, но нелинейна връзка АUC или дозата и успешен клиничен отговор към перорална кандидоза и в по-малка степен кандидемия. По подобен начин, лечението е по-вероятно при инфекции, причинени от щамове, за които флуконазол има по-висока МИС..

Механизъм/ми на резистентност

Candida spp са развили редица механизми на резистентност към азолови антимиотични агенти.

Флуконазол има високи минимални инхибиращи концентрации по отношение на гъбичните щамове, които са развили един или повече механизми на резистентност, което повлиява неблагоприятно ефикасността, както *in vivo*, така и клинично.

Има съобщения за суперинфекция с видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които често притежават вродена липса на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*). В такива случаи може да се наложи прилагането на допълнителна противогъбична терапия.

Гранични стойности (съгласно Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST))

Европейският комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства – подкомитет по изпитване за чувствителност към противогъбични средства (EUCAST-AFST) е определил граничните стойности на флуконазол за видовете *Candida* въз основа на анализа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни, *in vitro* чувствителността и клиничния отговор (EUCAST флуконазол основен документ (2007)-версия 2). Те са били разделени на невидово свързани гранични стойности, определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове, и видово свързани гранични стойности за видовете, най-често свързани с човешки инфекции. Тези гранични стойности са посочени в таблицата по-долу:

Антимикотик	Видово-свързани гранични стойности (S≤/R>)					Невидово свързани гранични стойности ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Чувствителен, R = Резистентен

A = Невидово свързани гранични стойности са определени главно на базата на фармакокинетични /фармакодинамични данни и независими от MIC разпределението при конкретните видове. Те се използват само при организми, които нямат конкретни гранични стойности.

-- = Изпитванията за чувствителност не са препоръчителни, тъй като видовете не са подходящи за лечение с този продукт.

IE = Няма достатъчно данни, че видовете са подходящи за лечение с лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства 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. 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 полуживот от плазмата е около 30 часа. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата. Деветдесет процента от стационарните концентрации се достигат на 4 – 5 ден след многократно прилагане веднъж дневно. 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

Привидният обем на разпределение е близък до обема на водата в организма. 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 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 седем дена 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 в много малка степен. Само 11% от радиоактивната доза се екскретират променени в урината. Флуконазол е селективен инхибитор на на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (вж. точка 4.5). Флуконазол е също така инхибитор на изоензим CYP2C19.

Екскреция

Елиминационният полу-живот в плазмата за флуконазол е приблизително 30 часа. Основният път на екскреция е бъбречния, като приблизително 80% от приетата доза се екскретира непроменена в урината. Клирънсът на флуконазол е пропорционален на клирънса на креатинина. Няма данни за метаболити в кръвообръщението.

Дългото време на полуживот 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.

Фармакокинетика при бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 20 ml/min) времето на полу живот се увеличава от 30 на 98 часа. В резултат на това се налага понижаване на дозата. Флуконазол се отстранява чрез хемодиализа и в по-малка степен чрез перитонеална диализа. Около 50% от флуконазола се елиминират от кръвта след 3 часов курс на хемодиализа.

Фармакокинетика при деца

Оценени са фармакокинетични данни, получени от 113 педиатрични пациенти в рамките на 5 проучвания; 2 проучвания с прилагане на еднократна доза, 2 проучвания с прилагане на многократна доза и едно проучване при недоносени новородени. Данните от едно от проучванията не могат да се интерпретират поради промени в състава по време на проучването. Допълнителни данни са налични от проучване с милосърдна цел.

След прилагане на 2-8 mg/kg флуконазол при деца на възраст от 9 месеца до 15 години, е установена AUC от около 38 µg.h/ml при дозировка от 1 mg/kg. Средното време на полуживот от плазмата е вариало между 15 и 18 часа, а обемът на разпределение е бил приблизително 880 ml/kg след прилагане на многократни дози. След прилагане на еднократна доза е установена по-голяма стойност на времето на полуживот от плазмата – около 24 часа. Това е сравнимо с времето на полуживот след еднократно прилагане на 3 mg/kg i.v. на деца от 11 дни до 11 месеца. Обемът на разпределение на тази възрастова група е около 950 ml/kg.

Опитът с флуконазол при новородени е ограничен до фармакокинетичните проучвания при преждевременно родени. Средната възраст при прилагане на първа доза, при 12 преждевременно родени на приблизителна гестационна възраст от 28 седмици, е била 24 часа (в рамките на 9-36 часа), а средното тегло е било 0,9 kg (в рамките на 0,75-1,10 kg). Седем пациента са завършили протокола; Прилагани са като максимум 5 интравенозни инфузии от 6 mg/kg флуконазол на всеки 72 часа. Средният елиминационен полуживот е бил 74 часа (вариращ от 44 до 185 часа) през първия ден и е намалял с времето средно до 53 часа (вариращ от 30 до 131 часа) на седмия и до 47 часа (вариращ 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 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_{max} е била 1,54 $\mu\text{g/ml}$ и е достигната 1,3 часа след приема. Средната AUC е била $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$, 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_{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

При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които показват 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

Репродуктивна токсичност

Флуконазол, приложен перорално в дневна доза 5, 10 или 20 $\mu\text{g/kg}$ или парентерално в доза 5, 25 или 75 mg/kg, не повлиява фертилитета на женски или мъжки плъхове. Не са наблюдавани ефекти върху фетуса при 5 или 10 mg/kg; при дози от 25 и 50 mg/kg и по-високи е наблюдавано повишение на феталните малформации (повишен брой ребра, разширяване на бъбречното легенче) и забавена осификация. При дозировки от 80 mg/kg до 320 mg/kg е наблюдавана повишена ембрионална смъртност при плъхове, като малформациите включват деформирани ребра, фисура на небцето и нарушения в черепно-лицевата осификация. Установено е, че интравенозното въвеждане на 20 mg/kg и 40 mg/kg е провокирало дистокия и пролонгиране на раждането при няколко животни. Нарушенията в родовия процес, наблюдавани при тези дози, са довели до леко повишаване на броя на мъртвородените и намаляване на преживяемостта на новородените. Влиянието върху родовия процес при плъхове съответства на това при видово специфично понижаване на

естрогенното ниво под въздействие на високите дози флуконазол. При жени, лекувани с флуконазол, не са наблюдавани такива хормонални промени (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Стъклен флакон: 5 години.
Сак от пластифициран PVC: 18 месеца

Този лекарствен продукт е за еднократна употреба. Неизползваните след отваряне количества трябва да се изхвърлят.

6.4 Специални условия на съхранение

Стъклен флакон: Да не се замразява.
PVC сак: Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

От микробиологична гледна точка разределеният разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не бъде използван незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на този, който го прилага и не бива да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Данни за опаковката

Запечатани прозрачни стъклени флакони Тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка.
PVC сакове.

Видове опаковки: Стъклени флакони от 30, 50, 100 или 250 ml.
1, 5, 10 или 20 PVC сакове (100 или 200 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флуконазол инфузионен разтвор е съвместим със следните разтвори:

- а) Декстроза 5% и 20%
- б) Разтвор на Рингер

- в) Разтвор на Хартман
- г) Разтвор на калиев хлорид в декстроза
- д) Натриев бикарбонат 4,2% и 5%
- е) Аминозин 3,5%
- ж) Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- з) Диалафлекс (разтвор за перитонеална диализа 6,36%)

Флуконазол може да се приложи като инфузия чрез налична система с някой от гореописаните разтвори. Въпреки, че не са установени конкретни несъвместимости, смесването с други лекарствени продукти преди инфузия не е препоръчително.

Инфузионният разтвор е за еднократна употреба.

Разреждането трябва да става при асептични условия. Преди прилагане разтворът трябва да се инспектира визуално за видими частици и промяна в цвета. Разтворът трябва да се прилага само ако е бистър и без видими частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на {име на ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (капсули)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg твърди капсули
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа флуконазол 150 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За повече информация виж листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 твърда капсула,

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}
<{тел.:}>
<{факс.:}>
<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 150 mg
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (капсули)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 150 mg твърда капсула
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (капсули)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 mg твърди капсули
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 mg твърди капсули
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg твърди капсул,
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 200 mg твърди капсули
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа флуконазол 50 mg.
Всяка капсула съдържа флуконазол 100 mg.
Всяка капсула съдържа флуконазол 150 mg.
Всяка капсула съдържа флуконазол 200 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За повече информация виж листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула,
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 или 500 твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 50 mg Дифлукан и свързани с него имена
(Вж. Приложение I) 100 mg Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 150 mg
Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 200 mg
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (капсули)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 50 mg твърди капсули
Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 100 mg твърди капсули
Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 150 mg твърди капсули
Дифлукан и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 200 mg твърди капсули
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (5 mg/ml перорален разтвор)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/ml перорален разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml перорален разтвор съдържа 5 mg флуконазол

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза и глицерол.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор.
1 бутилка - 150 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне, Дифлукан може да бъде използван в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/ml

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилка (5 mg/ml перорален разтвор)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/ml перорален разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml перорален разтвор съдържа 5 mg флуконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза и глицерол.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор
1 бутилка - 150 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне суспензията трябва да се използва в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия (10 mg/ml прах за перорална суспензия – бутилки от 60 ml и 175 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 10 mg/ml прах за перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml от готовата суспензия съдържа 10 mg флуконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия.
1 бутилка – 35 ml готова суспензия
1 бутилка – 100 ml готова суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Суспензията, останала неизползвана 28 дни след приготвянето трябва да се изхвърли.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах за перорална суспензия (бутилка от 60 ml): Да се съхранява под 30°C.

Прах за перорална суспензия (175 ml bottle): Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Готова суспензия: Да се съхранява под 30°C, да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 10 mg/ml

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилка (10 mg/ml прах за перорална суспензия – бутилки 60 ml и 175 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 10 mg/ml прах за перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml от готовата суспензия съдържа 10 mg флуконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия.
1 бутилка – 35 ml готова суспензия
1 бутилка – 100 ml готова суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Суспензията, останала неизползвана 28 дни след приготвянето трябва да се изхвърли.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах за перорална суспензия (бутылка от 60 ml): Да се съхранява под 25°C. Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Прах за перорална суспензия (175 ml bottle): Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Готова суспензия: Да се съхранява под 30°C, да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия (40 mg/ml прах за перорална суспензия – бутилки от 60 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg/ml прах за перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml от готовата суспензия съдържа 40 mg флуконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия.
1 бутилка – 35 ml готова суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Суспензията, останала неизползвана 28 дни след приготвянето трябва да се изхвърли.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах за перорална суспензия (бутилка от 60 ml): Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Готова суспензия: Да се съхранява под 30°C, да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg/ml

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилка (40 mg/ml прах за перорална суспензия – бутилки 60 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg/ml прах за перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

5 ml от готовата суспензия съдържа 40 mg флуконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия.
1 бутилка – 35 ml готова суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Суспензията, останала неизползвана 28 дни след приготвянето трябва да се изхвърли.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах за перорална суспензия: Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Готова суспензия: Да се съхранява под 30°C, да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ (30, 50, 100 или 250 ml стъклени флакони, 100 и 200 ml PVC сакове

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 mg/ml инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки ml съдържа 2 mg флуконазол (*fluconazole*).

Всеки 25 ml инфузионен разтвор съдържа 50 mg флуконазол

Всеки 50 ml инфузионен разтвор съдържа 100 mg флуконазол

Всеки 100 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg флуконазол

Всеки 200 ml инфузионен разтвор съдържа 400 mg флуконазол

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции и натриев хидроксид (за коригиране на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон – 25 ml разтвор

1 флакон – 50 ml разтвор

1 флакон – 100 ml разтвор

1 флакон – 200 ml разтвор

5, 10, 20 PVC сака – 100 ml разтвор

5, 10, 20 PVC сака – 200 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Стъклен флакон: Да не се замразява.

PVC сак: Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ (50, 100 или 250 ml стъклен флакон, 100 и 200 ml PVC сакове)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 mg/ml инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки ml съдържа 2 mg флуконазол.

Всеки 50 ml инфузионен разтвор съдържат 100 mg флуконазол

Всеки 100 ml инфузионен разтвор съдържат 200 mg флуконазол

Всеки 200 ml инфузионен разтвор съдържат 400 mg флуконазол

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон – 50 ml разтвор

1 флакон – 100 ml разтвор

1 флакон – 200 ml разтвор

1 PVC сак – 100 ml разтвор

1 PVC сак – 200 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

(Стъклен флакон) Да не се замразява.

(PVC сак) Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ (30 ml стъклен флакон)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 mg/ml инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Флуконазол

Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 ml разтвор

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg капсули
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
флуконазол (*fluconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дифлукан и за какво се използва
2. Преди да приемете Дифлукан
3. Как да приемате Дифлукан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дифлукан
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ДИФЛУКАН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Дифлукан принадлежи към групата на противогъбичните лекарства. Активното вещество е флуконазол.

Дифлукан се използва при възрастни за лечение на инфекции, причинени от гъбички. Гъбичните инфекции се причиняват най-често от дрожди, наречени *Кандида*.

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на генитална кандидоза, инфекция на вагината или пениса.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ДИФЛУКАН

Не приемайте Дифлукан ако

- ако сте алергични (свързхчувствителни) към флуконазол, към други лекарства, които приемате за лечение на гъбична инфекция или към някоя от останалите съставки на Дифлукан. Симптомите могат да включват сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане
- ако приемате астемизол, терфенадин (антихистаминови лекарства при алергии)
- ако приемате цизаприд (прилаган при стомашни неразположения)
- ако приемате пимозид (прилаган при психични заболявания)
- ако приемате хинидин (прилаган при сърдечна аритмия)
- ако приемате еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции)

Обърнете специално внимание при употребата на Дифлукан

Моля информирайте Вашия лекар ако:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми
- страдате от сърдечно заболяване, включително ритъмни нарушения
- имате абнормни нива на калий, калций или магнезий в кръвта
- получите тежки кожни реакции (сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане)

Деца

Въпреки, че това лекарство е за възрастни, то може да се прилага при юноши (на възраст от 12 до 17 години) ако лечението е наложително и няма подходяща алтернатива, като това трябва да става по същия начин, както при възрастни.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар веднага, ако приемате астемизол, терфенадин (антихистамин за лечение на алергии) или цизаприд (за стомашни неразположения), или пимозид (за лечение на психични заболявания, или хинидин (за лечение на сърдена аритмия), или еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции), тъй като тези лекарства не трябва да се приемат с Дифлукан (вижте точка „Не приемайте Дифлукан ако:”)

Някои лекарства могат да взаимодействат с Дифлукан.

Моля информирайте Вашия лекар ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин или рифабутин (антибиотици за лечение на инфекции)
- алфентанил, фентанил (обезболяващи лекарства)
- амитриптилин, нортриптилин (антидепресанти)
- амфотерицин Б, вориконазол (противогъбично лекарство)
- лекарства, които предпазват кръвта от съсирване (варфарин или сходни лекарства)
- бензодиазепини (мидазолам, триазолам или сходни лекарства), прилагани за да Ви помогнат да заспите или при тревожност
- карбамазепин, фенитоин (за лечение на припадъци)
- нифедипин, израдипин, амлодипин, фелодипин и лосартан (за лечение на хипертония-високо кръвно налягане)
- циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус (за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация)
- циклофосфамид, винка алкалоиди (винкристин, винбластин или сходни лекарства) прилагани при лечение на рак
- халофантрин (при лечение на малария)
- статини (аторвастатин, симвастатин и флувастатин или сходни лекарства) прилагани за понижаване на холестерола
- метадон (прилаган при болка)
- целекоксиб, флорбипрофен, напроксен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак (нестероидно противовъзпалително лекарствено средство (НСПВС))
- перорални контрацептиви
- преднизон (стероид)
- зидовудин, познат като АЗТ; саквинавир (прилагани при пациенти с ХИВ)
- лекарства за диабет като хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид
- теофилин (прилаган при астма)
- витамин А (хранителна добавка)

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Дифлукан с храни и напитки

Може да приемате това лекарство с или без храна.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, опитвате се да забременеете, или кърмите. Не трябва да приемате Дифлукан докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появят замаяност или припадък.

Важна информация относно някои от съставките на Дифлукан

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ДИФЛУКАН

Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Гълтайте капсулите цели с чаша вода.

Възрастни

150 mg като еднократна доза

Лекарите понякога могат да предпишат и други дози освен посочените. Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза при възрастни.

Пациенти с бъбречни проблеми

Прилага се обичайната доза при възрастни.

Колко бързо ще започне да действа това лекарство?

Вагинална кандидоза

Състоянието Ви би трябвало да започне да се подобрява в рамките на няколко дни – при някои жени се забелязва подобрение и в рамките на един ден.

Ако симптомите Ви не отзвучат за няколко дни, моля посъветвайте се с Вашия лекар.

Кандидоза на пениса

Симптомите Ви ще започнат да отшумяват в рамките на няколко дни, но може да е необходима и седмица.

Ако симптомите Ви не отзвучат до седмица, моля посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дифлукан

Приема на прекалено много капсули наведнъж може да Ви накара да се почувствате зле. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в най-близката болница. Симптомите на предозиране могат да Ви накарат да чувате, виждате и мислите неща, които не са реални (халюцинации и параноидно поведение). Подходящо е да се приложи симптоматично лечение (поддържащи мерки и стомашна промивка при необходимост).

Ако сте пропуснали да приемете Дифлукан

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Дифлукан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора развиват **алергични реакции**, въпреки, че сериозни алергични реакции настъпват рядко. Ако проявите някой от следните симптоми, **незабавно съобщете на Вашия лекар**.

- внезапен задух, затруднено дишане или стягане в гърдите
- подуване на клепачите, лицето или устните
- сърбеж по цялото тяло, зачервяване на кожата или сърбящи червени петна
- кожен обрив
- тежки кожни реакции като мехурчест обрив (който може да засегне устата и езика).

Дифлукан може да увреди Вашият черен дроб. Признаците на чернодробна увреда включват:

- умора
- загуба на апетит
- повръщане
- пожълтяване на Вашата кожа или бялото на очите

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, спрете приема на Дифлукан и съобщете на Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции:

В допълнение ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Чести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 100 са описани по-долу:

- главоболие
- стомашен дискомфорт, диария, неразположение, повръщане
- повишени стойности на чернодробните функционални тестове
- обрив

Нечести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 1 000 са описани по-долу:

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика бледост, да причини слабост или задух
- понижен апетит
- безсъние, сънливост
- припадък, сънливост, световъртеж, изтръпване, боцкане или скованост, промени във вкуса
- запек, затруднено храносмилане, газове, сухота в устата
- мускулна болка
- чернодробно увреждане и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- обрив, мехури, сърбеж, прекомерно изпотяване
- умора, общо неразположение, треска

Редки нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациента от всеки 10 000 са описани по-долу:

- понижен брой бели кръвни клетки, които предпазват организма от инфекции и кръвни клетки, които помагат да спре кървенето
- червено или виолетов оцветяване на кожата, което може да бъде причинено от понижаване на броя на тромбоцитите, промени в другите кръвни клетки
- понижени стойности на калий в кръвта
- промени в кръвните показатели (високи нива на холестерол в кръвта, мазнини)
- треперене
- отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), промени в честотата на сърдечния ритъм
- чернодробна недостатъчност
- алергични реакции (понякога тежки), включително обширен мехурчест обрив и лющене на кожата, подуване на устните или лицето
- косопад

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ДИФЛУКАН

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Дифлукан след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след ЕХР. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дифлукан

- Активното вещество е флуконазол.
- Всяка твърда желатинова капсула съдържа 150 mg флуконазол.
- Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: лактоза монохидрат, царевично нишесте, силициев диоксид, колоидален, безводен, магнезиев стеарат и натриев лаурилсулфат.

Състав на капсулната обвивка: Желатин, титаниев диоксид (E171), патентно синьо В (E131)

Масило: Шеллак, черен железен оксид, N-бутилов алкохол, безводен алкохол, пречистена вода, пропилен гликол, промишлен денатуриран спирт, изопропилов алкохол, амоняк, концентриран разтвор, калиев хидроксид

Как изглежда Дифлукан и какво съдържа опаковката

- Дифлукан 150 mg капсула, твърда се състои от тюркоазено синьо тяло и тюркоазено синьо капаче, върху които са отпечатени с черно мастило “Pfizer” и “FLU-150”.
- Дифлукан се предлага в блистер, съдържащ една капсула.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е одобрена в:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 50 mg капсули
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 mg капсули
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 150 mg капсули
Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 200 mg капсули
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
флуконазол (*fluconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дифлукан и за какво се използва
2. Преди да приемете Дифлукан
3. Как да приемате Дифлукан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дифлукан
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ДИФЛУКАН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Дифлукан принадлежи към групата на противогъбичните лекарства. Активното вещество е флуконазол.

Дифлукан се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички и може да се използва също така, за да Ви предпази от кандидозна инфекция.

Гъбичните инфекции се причиняват най-често от дрожди, наречени *Кандида*.

Възрастни

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка
- Кокцидиоидомикоза – заболяване на бронхите и белия дроб
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида (Candida)*, които са локализирани в кръвообръщението, вътрешните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Кандидоза на лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата, гърлото и в следствие на стоматологични манипулации
- Генитална кандидоза – инфекция на вагината или пениса
- Кожни инфекции, напр. гъбични инфекции на стъпалото (стъпало на атлет), гъбични инфекции по кожата, познати като трихофития, гъбични инфекции по слабините, инфекции по ноктите

Може да Ви бъде приложен Дифлукан и в следните случаи:

- да се спре повторната поява на криптококов менингит
- да се спре повторната поява на гъбична инфекция на лигавиците
- да ограничи повторната поява на вагинална кандидоза
- за да не се заразите от инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно)

Деца и юноши (0 до 17 години)

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Гъбички по лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата, гърлото.
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида* (*Candida*), които са локализиращи в кръвообръщението, телесните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка.

Дифлукан може да Ви бъде приложен :

- За да не развие инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).
- За да предотврати повторната поява на криптококов менингит

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ДИФЛУКАН

Не приемайте Дифлукан ако

- ако сте алергични (свързочувствителни) към флуконазол, към други лекарства, които приемате за лечение на гъбична инфекция или към някоя от останалите съставки на Дифлукан. Симптомите могат да включват сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане
- ако приемате астемизол, терфенадин (антихистаминови лекарства при алергии)
- ако приемате цизаприд (прилаган при стомашни неразположения)
- ако приемате пимозид (прилаган при психични заболявания)
- ако приемате хинидин (прилаган при сърдечна аритмия)
- ако приемате еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции)

Обърнете специално внимание при употребата на Дифлукан

Моля информирайте Вашия лекар ако:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми
- страдате от сърдечно заболяване, включително ритъмни нарушения
- имате абнормни нива на калий, калций или магнезий в кръвта
- получите тежки кожни реакции (сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане)

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар веднага ако приемате астемизол, терфенадин (антихистамин за лечение на алергии) или цизаприд (за стомашни неразположения), или пимозид (за лечение на психични заболявания), или хинидин (за лечение на сърдечна аритмия), или еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции), тъй като тези лекарства не трябва да се приемат с Дифлукан (вижте точка „Не приемайте Дифлукан ако:“)

Някои лекарства могат да взаимодействат с Дифлукан. Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин или рифабутин (антибиотици за лечение на инфекции)
- алфентанил, фентанил (обезболяващи лекарства)
- амитриптилин, нортриптилин (антидепресанти)
- амфотерицин Б, вориконазол (противогъбично лекарство).
- лекарства, които предпазват кръвта от съсирване (варфарин или сходни лекарства)
- бензодиазепини (мидазолам, триаололам или сходни лекарства), прилагани за да Ви помогнат да заспите или при тревожност
- карбамазепин, фенитоин (за лечение на припадъци)
- нифедипин, израдипин, амлодипин, фелодипин и лосартан (за лечение на хипертония- високо кръвно налягане)
- циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус (за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация)
- циклофосфамид, винка алкалоиди (винкристин, винбластин или сходни лекарства) прилагани при лечение на рак
- халофантрин (при лечение на малария)
- статини (аторвастатин, симвастатин и флувастатин или сходни лекарства) прилагани за понижаване на холестерола
- метадон (прилаган при болка)
- цефекоксиб, флорбипрофен, напроксен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак (нестероидно противовъзпалително лекарствено средство (НСПВС))
- перорални контрацептиви
- преднизон (стероид)
- зидовудин, познат като АЗТ; саквинавир (прилагани при пациенти с ХИВ)
- лекарства за диабет като хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид
- теофилин (прилаган при астма)
- витамин А (хранителна добавка)

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Дифлукан с храни и напитки

Може да приемате това лекарство с или без храна.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, опитвате се да забременеете, или кърмите. Не трябва да приемате Дифлукан докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появят замаяност или припадък.

Важна информация относно някои от съставките на Дифлукан

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ДИФЛУКАН

Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Гълтайте капсулите цели с чаша вода. Най-добре е да приемате капсулите по едно и също време всеки ден.

Обичайните дозировки на това лекарство при различните видове инфекции са описани по-долу:

Възрастни

Заболяване	Дозировка
За лечение на криптококов менингит	400 mg на първия ден, след това 200 mg до 400 mg веднъж дневно в продължение на 6 до 8 седмици или по-дълго при необходимост. Понякога дозировката се увеличава до 800 mg
За предотвратяване на повторната поява на криптококов менингит	200 mg веднъж дневно докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на кокцидиоидомикоза	200 mg до 400 mg веднъж дневно за 11 до 24 месеца или по-дълго при необходимост. В някои случаи дозировката може да се увеличи до 800 mg
Гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	800 mg първия ден, след което 400 mg веднъж дневно, докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на лигавични инфекции на устата, гърлото и възпаление на устата в следствие на използването на протеза	200 mg до 400 mg на първия ден, след което 100 mg до 200 mg докато не Ви кажат да прекратите лечението
Гъбични инфекции по лигавиците – дозировката зависи от локализацията на инфекцията	50 до 400 mg веднъж дневно от 7 до 30 дни докато не Ви кажат да прекратите лечението
Да се предотвратят инфекции на лигавиците на устата и гърлото	100 mg до 200 mg веднъж дневно, или 200 mg 3 пъти седмично, докато сте в риск да развиете инфекция
За лечение на генитална кандидоза	150 mg като еднократна доза
За да ограничи повторната поява на вагинална кандидоза	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), след което веднъж седмично в продължение на 6 месеца, докато сте в риск да развиете инфекция

Гъбични инфекции на кожата и ноктите	В зависимост от мястото на инфекцията 50 mg веднъж дневно, 150 mg веднъж седмично, 300 mg до 400 mg веднъж седмично за 1 до 4 седмици (при гъбична инфекция на стъпалото (стъпало на атлет) може да продължи до 6 седмици, за инфекции на ноктите – докато инфектирания нокът израстне отново)
За да не развиете инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).	200 до 400 mg веднъж дневно, докато сте в риск да развиете инфекция

Юноши от 12 до 17 години

Следвайте дозата, предписана Ви от Вашия лекар (дозировка за деца или за възрастни).

Деца на възраст до 11 години

Максималната доза при деца е 400 mg дневно.

Дозата се определя в зависимост от теглото на детето в килограми.

Заболяване	Дневна доза
Гъбични инфекции по лигавиците и инфекции на гърлото, предизвикани от <i>Кандида</i> – дозировката зависи от тежестта и мястото на инфекцията	3 mg на kg телесно тегло (първият ден могат да се приложат 6 mg на kg телесно тегло)
Криптококов менингит или гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	6 mg до 12 mg на kg телесно тегло
За да не развие детето инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната му система е слаба или не действа правилно).	3 mg до 12 mg на kg телесно тегло

Приложение при деца на възраст от 0 до 4 седмици

Приложение при деца на възраст от 3 до 4 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 2 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 48 часа.

Приложение при деца по-малки от 2 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 3 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 72 часа.

Лекарите понякога могат да предпишат и други дози освен посочените. Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза при възрастни освен ако нямате проблеми с бъбреците.

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да промени дозировката Ви в зависимост от бъбречната Ви функция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дифлукан

Приема на прекалено много капсули наведнъж може да Ви накара да се почувствате зле. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в най-близката болница. Симптомите на предозиране могат да Ви накарат да чувате, виждате и мислите неща, които не са реални (халюцинации и параноидно поведение). Подходящо е да се приложи симптоматично лечение (поддържащи мерки и стомашна промивка при необходимост).

Ако сте пропуснали да приемете Дифлукан

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Дифлукан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора развиват **алергични реакции**, въпреки, че сериозни алергични реакции настъпват рядко. Ако проявите някой от следните симптоми, **незабавно съобщете на Вашия лекар**.

- внезапен задух, затруднено дишане или стягане в гърдите
- подуване на клепачите, лицето или устните
- сърбеж по цялото тяло, зачервяване на кожата или сърбящи червени петна
- кожен обрив
- тежки кожни реакции като мехурчест обрив (който може да засегне устата и езика).

Дифлукан може да увреди Вашият черен дроб. Признаците на чернодробна увреда включват:

- умора
- загуба на апетит
- повръщане
- пожълтяване на Вашата кожа или бялото на очите

Ако получите някой от тези нежелани реакции, спрете приема на Дифлукан и съобщете на Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции:

В допълнение ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Чести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 100 са описани по-долу:

- главоболие
- стомашен дискомфорт, диария, неразположение, повръщане

- повишени стойности на чернодробните функционални тестове
- обрив

Нечести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 1 000 са описани по-долу:

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика бледост, да причини слабост или задух
- понижен апетит
- безсъние, сънливост
- припадък, сънливост, световъртеж, изтръпване, боцкане или скованост, промени във вкуса
- запек, затруднено храносмилане, газове, сухота в устата
- мускулна болка
- чернодробно увреждане и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- обрив, мехури, сърбеж, прекомерно изпотяване
- умора, общо неразположение, треска

Редки нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 10 000 са описани по-долу:

- понижен брой бели кръвни клетки, които предпазват организма от инфекции и кръвни клетки, които помагат да спре кървенето
- червено или виолетов оцветяване на кожата, което може да бъде причинено от понижаване на броя на тромбоцитите, промени в другите кръвни клетки
- промени в кръвните показатели (високи нива на холестерол в кръвта, мазнини)
- понижени стойности на калий в кръвта
- треперене
- отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), промени в честотата на сърдечния ритъм
- чернодробна недостатъчност
- алергични реакции (понякога тежки), включително обширен мехурчест обрив и лющене на кожата, подуване на устните или лицето
- косопад

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ДИФЛУКАН

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Дифлукан след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дифлукан

- Активното вещество е флуконазол.
- Всяка твърда желатинова капсула съдържа 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg флуконазол.

- Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: лактоза монохидрат, царевично нишесте, силициев диоксид, колоидален, безводен, магнезиев стеарат и натриев лаурилсулфат.

Състав на капсулната обвивка:

50 mg капсули, твърди: Желатин, титаниев диоксид (E171) и патентно синьо V (E131)

100 mg капсули, твърди: Желатин, титаниев диоксид (E171), erythrosine (E127) и патентно синьо B (E131)

150 mg капсули, твърди: Желатин, титаниев диоксид (E171) и патентно синьо B (E131)

200 mg капсули, твърди: Желатин, титаниев диоксид (E171), еритрозин (E127) и индигокармин (E 132)

Мастило: Шеллак, черен железен оксид, N-бутилов алкохол, безводен алкохол, пречистена вода, пропилен гликол, промишлен денатуриран спирт, изопропилов алкохол, амоняк, концентриран разтвор, калиев хидроксид

Как изглежда Дифлукан 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg капсули, твърди и какво съдържа опаковката

- Всяка твърда желатинова капсула от 50 mg се състои от бяло тяло и тюркоазено синьо капаче. Капсулите имат надпис “FLU-50” и “Pfizer” с черно мастило.
- Всяка твърда желатинова капсула от 100 mg се състои от бяло тяло и синьо капаче. Капсулите имат надпис “FLU-100” и “Pfizer” с черно мастило.
- Всяка твърда желатинова капсула от 150 mg се състои от бяло тяло и тюркоазено синьо капаче. Капсулите имат надпис “FLU-150” и “Pfizer” с черно мастило.
- Всяка твърда желатинова капсула от 200 mg се състои от бяло тяло и виолетово капаче. Капсулите имат надпис “FLU-200” и “Pfizer” с черно мастило.

Дифлукан 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg се предлагат в опаковки от 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 или 500 капсули, твърди. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е одобрена в:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/ml перорална суспензия
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
флуконазол (*fluconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дифлукан и за какво се използва
2. Преди да приемете Дифлукан
3. Как да приемате Дифлукан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дифлукан
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ДИФЛУКАН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Дифлукан принадлежи към групата на противогъбичните лекарства. Активното вещество е флуконазол.

Дифлукан се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички и може да се използва също така, за да Ви предпази от кандидозна инфекция.

Гъбичните инфекции се причиняват най-често от дрожди, наречени *Кандида*.

Възрастни

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка
- Кокцидиоидомикоза – заболяване на бронхите и белия дроб
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида (Candida)*, които са локализирани в кръвообръщението, вътрешните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система. Кандидоза на лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата, гърлото и в следствие на стоматологични манипулации
- Генитална кандидоза – инфекция на вагината или пениса
- Кожни инфекции, напр. гъбични инфекции на стъпалото (стъпало на атлет), гъбични инфекции по кожата, познати като трихофития, гъбични инфекции по слабините, инфекции по ноктите

Може да Ви бъде приложен Дифлукан и в следните случаи:

- да се спре повторната поява на криптококов менингит
- да се спре повторната поява на гъбична инфекция на лигавиците
- да ограничи повторната поява на вагинална кандидоза

- за да не се заразите от инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).

Деца и юноши (0 до 17 години)

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Гъбички по лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на, гърлото.
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида* (*Candida*), които са локализирани в кръвообръщението, телесните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка.

Дифлукан може да Ви бъде приложен:

:

- За да не развие инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).
- За да предотврати повторната поява на криптококов менингит

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ДИФЛУКАН

Не приемайте Дифлукан ако

- ако сте алергични (свързхчувствителни) към флуконазол, към други лекарства, които приемате за лечение на гъбична инфекция или към някоя от останалите съставки на Дифлукан. Симптомите могат да включват сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане
- ако приемате астемизол, терфенадин (антихистаминови лекарства при алергии)
- ако приемате цизаприд (прилаган при стомашни неразположения)
- ако приемате пимозид (прилаган при психични заболявания)
- ако приемате хинидин (прилаган при сърдечна аритмия)
- ако приемате еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции)

Обърнете специално внимание при употребата на Дифлукан

Моля информирайте Вашия лекар ако:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми
- страдате от сърдечно заболяване, включително ритъмни нарушения
- имате абнормни нива на калий, калций или магнезий в кръвта
- получите тежки кожни реакции (сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане)

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар веднага ако приемате астемизол, терфенадин (антихистамин за лечение на алергии) или цизаприд (за стомашни неразположения), или пимозид (за лечение на психични заболявания, или хинидин (за лечение на сърдечна аритмия), или еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции), тъй като тези лекарства не трябва да се приемат с Дифлукан (вижте точка „Не приемайте Дифлукан ако:“)

Някои лекарства могат да взаимодействат с Дифлукан. Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин или рифабутин (антибиотици за лечение на инфекции)

- алфентанил, фентанил (обезболяващи лекарства)
- амитриптилин, нортриптилин (антидепресанти)
- амфотерицин Б, вориконазол (противогъбично лекарство)
- лекарства, които предпазват кръвта от съсирване (варфарин или сходни лекарства)
- бензодиазепини (мидазолам, триазолам или сходни лекарства), прилагани за да Ви помогнат да заспите или при тревожност
- карбамазепин, фенитоин (за лечение на припадъци)
- нифедипин, израдипин, амлодипин, фелодипин и лосартан (за лечение на хипертония- високо кръвно налягане)
- циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус (за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация)
- циклофосфамид, винка алкалоиди (винкристин, винбластин или сходни лекарства) прилагани при лечение на рак
- халофантрин (при лечение на малария)
- статини (аторвастатин, симвастатин и флувастатин или сходни лекарства) прилагани за понижаване на холестерола
- метадон (прилаган при болка)
- цефекоксиб, флорбипрофен, напроксен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак (нестероидно противовъзпалително лекарствено средство (НСПВС))
- перорални контрацептиви
- преднизон (стероид)
- зидовудин, познат като АЗТ; саквинавир (прилагани при пациенти с ХИВ)
- лекарства за диабет като хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид
- теофилин (прилаган при астма)
- витамин А (хранителна добавка)

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Дифлукан с храни и напитки

Приемът на Дифлукан не зависи от храна и напитки.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, опитвате се да забременеете, или кърмите. Не трябва да приемате Дифлукан докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появят замаяност или припадък.

Важна информация относно някои от съставките на Дифлукан

Дифлукан съдържа захароза (захар).

Ако имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

- Съдържа 1,3 g захар в 1 доза от 10 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет (diabetes mellitus).
- Може да увреди зъбите ако се прилага за период по-дълъг от 2 седмици.

Дифлукан съдържа глицерол. Може да причини главоболие, стомашно дразнене, диария.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ДИФЛУКАН

Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайните дозировки на това лекарство при различните инфекции са посочени по-долу.

Най-добре е това лекарство да се приема по едно и също време всеки ден.

Възрастни

Заболяване	Дозировка
За лечение на криптококов менингит	400 mg на първия ден, след това 200 mg до 400 mg веднъж дневно в продължение на 6 до 8 седмици или по-дълго при необходимост. Понякога дозировката се увеличава до 800 mg
За предотвратяване на повторната поява на криптококов менингит	200 mg веднъж дневно докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на кокцидиоидомикоза	200 mg до 400 mg веднъж дневно за 11 до 24 месеца или по-дълго при необходимост. В някои случаи дозировката може да се увеличи до 800 mg
Гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	800 mg първия ден, след което 400 mg веднъж дневно, докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на лигавични инфекции на устата, гърлото и възпаление на устата вследствие на използването на протеза	200 mg до 400 mg на първия ден, след което 100 mg до 200 mg докато не Ви кажат да прекратите лечението
Гъбични инфекции по лигавиците – дозировката зависи от локализацията на инфекцията	50 до 400 mg веднъж дневно от 7 до 30 дни докато не Ви кажат да прекратите лечението
Да се предотвратят инфекции на лигавиците на устата и гърлото	100 mg до 200 mg веднъж дневно, или 200 mg 3 пъти седмично, докато сте в риск да развиете инфекция
За лечение на генитална кандидоза	150 mg като еднократна доза
За да ограничи повторната поява на вагинална	150 mg на всеки три дни общо 3 дози

кандидоза	(ден 1, 4, и 7), след което веднъж седмично в продължение на 6 месеца, докато сте в риск да развиете инфекция
Гъбични инфекции на кожата и ноктите	В зависимост от мястото на инфекцията 50 mg веднъж дневно, 150 mg веднъж седмично, 300 mg до 400 mg веднъж седмично за 1 до 4 седмици (при гъбична инфекция на стъпалото (стъпало на атлет) може да продължи до 6 седмици, за инфекции на ноктите – докато инфектирания нокът израстне отново)
За да не развиете инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).	200 до 400 mg веднъж дневно, докато сте в риск да развиете инфекция

Юноши от 12 до 17 години

Следвайте дозата, предписана Ви от Вашия лекар (дозировка за деца или за възрастни).

Деца на възраст до 11 години

Максималната доза при деца е 400 mg дневно.

Дозата се определя в зависимост от теглото на детето в килограми.

Заболяване	Дневна доза
Гъбични инфекции по лигавиците и инфекции на гърлото, предизвикани от <i>Кандида</i> – дозировката зависи от тежестта и мястото на инфекцията	3 mg на kg телесно тегло (първият ден могат да се приложат 6 mg на kg телесно тегло)
Криптококов менингит или гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	6 mg до 12 mg на kg телесно тегло
За да не развие детето инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната му система е слаба или не действа правилно).	3 mg до 12 mg на kg телесно тегло

Приложение при деца на възраст от 0 до 4 седмици

Приложение при деца на възраст от 3 до 4 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 2 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 48 часа.

Приложение при деца по-малки от 2 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 3 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 72 часа.

Лекарите понякога могат да предпишат и други дози освен посочените. Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза при възрастни освен ако нямате проблеми с бъбреците.

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да промени дозировката Ви в зависимост от бъбречната Ви функция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дифлукан

Приема на прекалено много капсули наведнъж може да Ви накара да се почувствате зле. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в най-близката болница. Симптомите на предозиране могат да Ви накарат да чувате, виждате и мислите неща, които не са реални (халюцинации и параноидно поведение). Подходящо е да се приложи симптоматично лечение (поддържащи мерки и стомашна промивка при необходимост).

Ако сте пропуснали да приемете Дифлукан

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Дифлукан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора развиват **алергични реакции**, въпреки, че сериозни алергични реакции настъпват рядко. Ако проявите някой от следните симптоми, **незабавно съобщете на Вашия лекар**.

- внезапен задух, затруднено дишане или стягане в гърдите
- подуване на клепачите, лицето или устните
- сърбеж по цялото тяло, зачервяване на кожата или сърбящи червени петна
- кожен обрив
- тежки кожни реакции като мехурчест обрив (който може да засегне устата и езика).

Дифлукан може да увреди Вашият черен дроб. Признаците на чернодробна увреда включват:

- умора
- загуба на апетит
- повръщане
- пожълтяване на Вашата кожа или бялото на очите

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, спрете приема на Дифлукан и съобщете на Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции:

В допълнение ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Чести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 100 са описани по-долу:

- главоболие
- стомашен дискомфорт, диария, неразположение, повръщане
- повишени стойности на чернодробните функционални тестове
- обрив

Нечести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 1 000 са описани по-долу:

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика бледост, да причини слабост или задух
- понижен апетит
- безсъние, сънливост
- припадък, сънливост, световъртеж, изтръпване, боцкане или скованост,, промени във вкуса
- запек, затруднено храносмилане, газове, сухота в устата
- мускулна болка
- чернодробно увреждане и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- обрив, мехури, сърбеж, прекомерно изпотяване
- умора, общо неразположение, треска

Редки нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 10 000 са описани по-долу:

- понижен брой бели кръвни клетки, които предпазват организма от инфекции и кръвни клетки, които помагат да спре кръвенето
- червено или виолетов оцветяване на кожата, което може да бъде причинено от понижаване на броя на тромбоцитите, промени в другите кръвни клетки
- промени в кръвните показатели (високи нива на холестерол в кръвта, мазнини)
- понижени стойности на калий в кръвта
- треперене
- отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), промени в честотата на сърдечния ритъм
- чернодробна недостатъчност
- алергични реакции (понякога тежки), включително обширен мехурчест обрив и лющене на кожата, подуване на устните или лицето
- косопад

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ДИФЛУКАН

- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Дифлукан след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Веднъж отворен, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 30 дни.
- Не използвайте този лекарствен продукт ако забележите признаци на разваляне като необичайна миризма, промяна на цвета, видими частици или кристалчета.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дифлукан инжекционен разтвор

- Активното вещество е флуконазол.
- Другите съставки са: захароза, глицерол 85%, пречистена вода, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат и течна черешова есенция.

Как изглежда Дифлукан и какво съдържа опаковката:

Дифлукан е прозрачен, безцветен до бледо жълт разтвор, по-вискозен от водата и се предлага в стъклена бутилка от тъмно стъкло с капачка на винт, съдържаща 750 mg флуконазол. Обем на опаковката 150 ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е одобрена в:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 10 mg/ml прах за перорална суспензия

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg/ml прах за перорална суспензия

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
флуконазол (*fluconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дифлукан и за какво се използва
2. Преди да приемете Дифлукан
3. Как да приемате Дифлукан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дифлукан
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ДИФЛУКАН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Дифлукан принадлежи към групата на противогъбичните лекарства. Активното вещество е флуконазол.

Дифлукан се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички и може да се използва също така, за да Ви предпази от кандидозна инфекция. Гъбичните инфекции се причиняват най-често от дрожди, наречени *Кандида*.

Възрастни

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка
- Кокцидиоидомикоза – заболяване на бронхите и белия дроб
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида (Candida)*, които са локализирани в кръвообръщението, вътрешните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Кандидоза на лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата, гърлото и в следствие на стоматологични манипулации
- Генитална кандидоза – инфекция на вагината или пениса
- Инфекции на кожата, напр. гъбички на краката, гъбични инфекции на кожата, гъбички по ноктите

Може да Ви бъде приложен Дифлукан и в следните случаи:

- да се спре повторна поява на криптококов менингит
- да се спре повторна поява на гъбична инфекция на лигавиците
- да ограничи повторната поява на вагинална кандидоза
- за да не се заразите от инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).

Деца и юноши (0 до 17 години)

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Гъбички по лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата и гърлото.
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида (Candida)*, които са локализирани в кръвообръщението, телесните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка.

Може да Ви бъде приложен Дифлукан и

- за да не развие инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно)
- за да предотврати повторната поява на криптококов менингит.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ДИФЛУКАН

Не приемайте Дифлукан ако

- ако сте алергични (свързочувствителни) към флуконазол, към други лекарства, които приемате за лечение на гъбична инфекция или към някоя от останалите съставки на Дифлукан. Симптомите могат да включват сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане
- ако приемате астемизол, терфенадин (антихистаминови лекарства при алергии)
- ако приемате цизаприд (прилаган при стомашни неразположения)
- ако приемате пимозид (прилаган при психични заболявания)
- ако приемате хинидин (прилаган при сърдечна аритмия)
- ако приемате еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции)

Обърнете специално внимание при употребата на Дифлукан

Моля информирайте Вашия лекар ако:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми
- страдате от сърдечно заболяване, включително ритъмни нарушения
- имате абнормни нива на калий, калций или магнезий в кръвта
- получите тежки кожни реакции (сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане)

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар веднага, ако приемате астемизол, терфенадин (антихистамин за лечение на алергии) или цизаприд (за стомашни неразположения), или пимозид (за лечение на психични заболявания, или хинидин (за лечение на сърдечна аритмия), или еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции), тъй като тези лекарства не трябва да се приемат с Дифлукан (вижте точка „Не приемайте Дифлукан ако:“)

Някои лекарства могат да взаимодействат с Дифлукан. Моля информирайте Вашия лекар ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин или рифабутин (антибиотици за лечение на инфекции)
- алфентанил, фентанил (обезболяващи лекарства)
- амитриптилин, нортриптилин (антидепресанти)
- амфотерицин Б, вориконазол (противогъбично лекарство)
- лекарства, които предпазват кръвта от съсирване (варфарин или сходни лекарства)
- бензодиазепини (мидазолам, триазолам или сходни лекарства), прилагани за да Ви помогнат да заспите или при тревожност
- карбамазепин, фенитоин (за лечение на припадъци)
- нифедипин, израдипин, амлодипин, фелодипин и лосартан (за лечение на хипертония- високо кръвно налягане)
- циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус (за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация)
- циклофосфамид, винка алкалоиди (винкристин, винбластин или сходни лекарства) прилагани при лечение на рак
- халофантрин (при лечение на малария)
- статини (аторвастатин, симвастатин и флувастатин или сходни лекарства) прилагани за понижаване на холестерола
- метадон (прилаган при болка)
- цефекоксиб, флорбипрофен, напроксен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак (нестероидно противовъзпалително лекарствено средство (НСПВС))
- перорални контрацептиви
- преднизон (стероид)
- зидовудин, познат като АЗТ; саквинавир (прилагани при пациенти с ХИВ)
- лекарства за диабет като хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид
- теофилин (прилаган при астма)
- витамин А (хранителна добавка)

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Дифлукан с храни и напитки

Приемът на Дифлукан не зависи от храна и напитки.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, опитвате се да забременеете, или кърмите. Не трябва да приемате Дифлукан докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появят замаяност или припадък.

Важна информация относно някои от съставките на Дифлукан

Дифлукан прах за перорална суспензия съдържа захароза (захар).

- Ако имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

- Съдържа 5,6 g или повече захароза в 10 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет (diabetes mellitus).
- Може да увреди зъбите ако се прилага за период по-дълъг от 2 седмици.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ДИФЛУКАН

Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Ваши лекар или фармацевт.

Най-добре е да приемате това лекарство по едно и също време всеки ден.

Обичайната доза е описана по-долу:

Възрастни

Заболяване	Дозировка
За лечение на криптококов менингит	400 mg на първия ден, след това 200 mg до 400 mg веднъж дневно в продължение на 6 до 8 седмици или по-дълго при необходимост. Понякога дозировката се увеличава до 800 mg
За предотвратяване на повторната поява на криптококов менингит	200 mg веднъж дневно докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на кокцидиоидомикоза	200 mg до 400 mg веднъж дневно за 11 до 24 месеца или по-дълго при необходимост. В някои случаи дозировката може да се увеличи до 800 mg
Гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	800 mg първия ден, след което 400 mg веднъж дневно, докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на лигавични инфекции на устата, гърлото и възпаление на устата в следствие на използването на протеза	200 mg до 400 mg на първия ден, след което 100 mg до 200 mg докато не Ви кажат да прекратите лечението
Гъбични инфекции по лигавиците – дозировката зависи от локализацията на инфекцията	50 до 400 mg веднъж дневно от 7 до 30 дни докато не Ви кажат да прекратите лечението
Да се предотвратят инфекции на лигавиците на устата и гърлото	100 mg до 200 mg веднъж дневно, или 200 mg 3 пъти седмично, докато сте в риск да развиете инфекция
За лечение на генитална кандидоза	150 mg като еднократна доза
За да ограничи повторната поява на вагинална кандидоза	150 mg на всеки три дни общо 3 дози (ден 1, 4, и 7), след което веднъж седмично в продължение на 6 месеца, докато сте в риск да развиете инфекция

Гъбични инфекции на кожата и ноктите	В зависимост от мястото на инфекцията 50 mg веднъж дневно, 150 mg веднъж седмично, 300 mg до 400 mg веднъж седмично за 1 до 4 седмици (при гъбична инфекция на стъпалото (стъпало на атлет) може да продължи до 6 седмици, за инфекции на ноктите – докато инфектирания нокът израстне отново)
За да не развие инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).	200 до 400 mg веднъж дневно, докато сте в риск да развие инфекция

Юноши от 12 до 17 години

Следвайте дозата, предписана Ви от Вашия лекар (дозировка за деца или за възрастни).

Деца на възраст до 11 години

Максималната доза при деца е 400 mg дневно.

Дозата се определя в зависимост от теглото на детето в килограми.

Заболяване	Дневна доза
Гъбични инфекции по лигавиците и инфекции на гърлото, предизвикани от <i>Кандида</i> – дозировката зависи от тежестта и мястото на инфекцията	3 mg на kg телесно тегло (първият ден могат да се приложат 6 mg на kg телесно тегло)
Криптококов менингит или гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	6 mg до 12 mg на kg телесно тегло
За да не развие детето инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната му система е слаба или не действа правилно).	3 mg до 12 mg на kg телесно тегло

Приложение при деца на възраст от 0 до 4 седмици

Приложение при деца на възраст от 3 до 4 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 2 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 48 часа.

Приложение при деца по-малки от 2 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 3 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 72 часа.

Лекарите понякога могат да предпишат и други дози освен посочените. Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза при възрастни освен ако нямате проблеми с бъбреците.

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да промени дозировката Ви в зависимост от бъбречната Ви функция.

Инструкции за приготвяне на суспензията:

Препоръчва се Вашият фармацевт да приготви Дифлукан суспензията преди да Ви я даде. Инструкциите за приготвяне се намират в раздела, предназначен за медицински специалисти в тази листовка.

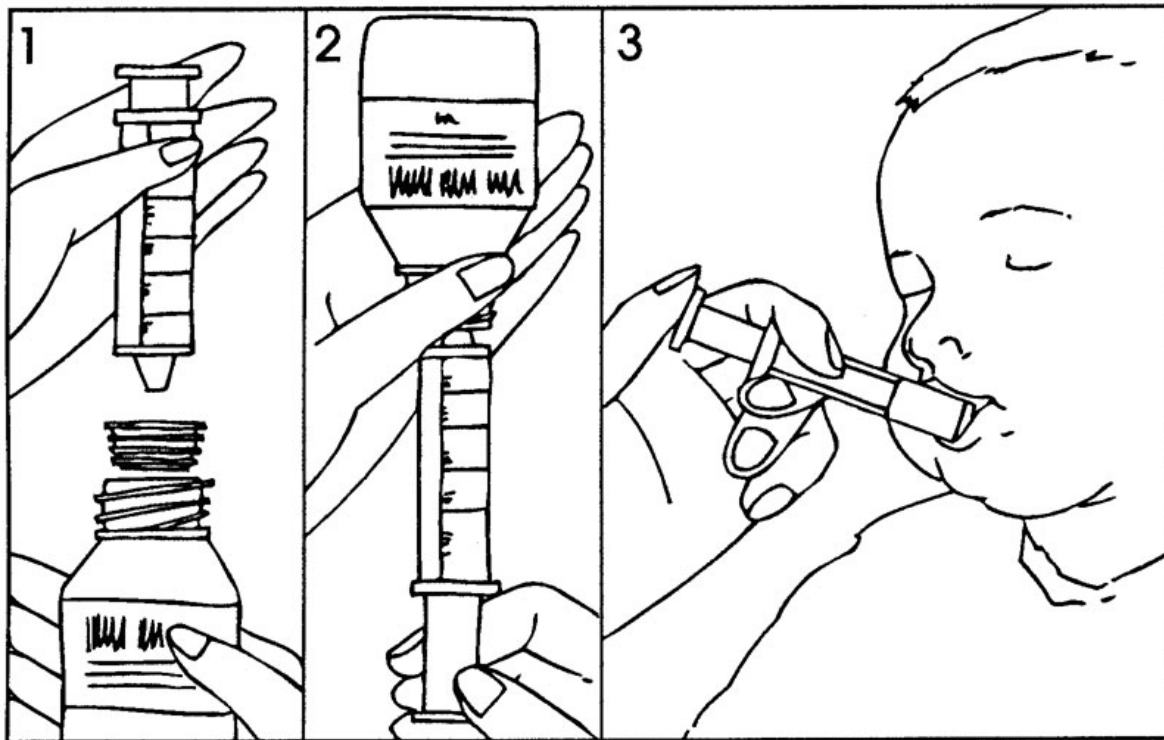
Инструкции за употреба:

Разклатете бутилката с готовата суспензия всеки път преди употреба.

Инструкции за употреба на педиатричната спринцовка: Приложимо само ако се предлага във Вашата страна

Разклатете добре готовата суспензия.

1. Отворете бутилката (защитната капачка);
2. Поставете адаптора на спринцовката в гърлото на бутилката (вж. фигура 1);
3. Обърнете бутилката със спринцовката на обратно и изтеглете количеството суспензия, предписано от Вашия лекар (Фигура 2). Деленията на спринцовката са разграфени в ml. Максималната доза при деца е 400 mg на ден (вж. точка 3 Как да приемате Дифлукан)
4. Отстранете спринцовката от бутилката;
5. При по-малки деца лекарството може да се даде директно в устата от спринцовката. По време на прилагането, детето трябва да бъде изправено. Насочете спринцовката към вътрешността на бузата; бавно освободете суспензията в устата на (Фигура 3). При по-големи деца, суспензията може да бъде поставена в лъжичка и да се изпие от детето.
6. Изплакнете спринцовката след употреба.
7. Затворете бутилката със защитната капачка; адаптора ще остане на гърлото на бутилката.



Ако сте приели повече от необходимата доза Дифлукан

Приема на прекалено много Дифлукан може да Ви накара да се почувствате зле. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в най-близката болница. Симптомите на предозирание могат да Ви накарат да чувате, виждате и мислите неща, които не са реални (халюцинации и параноидно поведение). Подходящо е да се приложи симптоматично лечение (поддържащи мерки и стомашна промивка при необходимост).

Ако сте пропуснали да приемете Дифлукан

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Дифлукан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора развиват **алергични реакции**, въпреки, че сериозни алергични реакции настъпват рядко. Ако проявите някой от следните симптоми, **незабавно съобщете на Вашия лекар**.

- внезапен задух, затруднено дишане или стягане в гърдите
- подуване на клепачите, лицето или устните
- сърбеж по цялото тяло, зачервяване на кожата или сърбящи червени петна
- кожен обрив
- тежки кожни реакции като мехурчест обрив (който може да засегне устата и езика).

Дифлукан може да увреди Вашият черен дроб. Признаците на чернодробна увреда включват:

- умора
- загуба на апетит
- повръщане
- пожълтяване на Вашата кожа или бялото на очите

Ако получите някой от тези нежелани реакции, спрете приема на Дифлукан и съобщете на Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции:

В допълнение ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Чести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 100 са описани по-долу:

- главоболие
- стомашен дискомфорт, диария, неразположение, повръщане
- повишени стойности на чернодробните функционални тестове
- обрив

Нечести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 1 000 са описани по-долу:

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика бледост, да причини слабост или задух
- понижен апетит
- безсъние, сънливост
- припадък, сънливост, световъртеж, изтръпване, боцкане или скованост,, промени във вкуса
- запек, затруднено храносмилане, газове, сухота в устата
- мускулна болка
- чернодробно увреждане и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- обрив, мехури, сърбеж, прекомерно изпотяване
- умора, общо неразположение, треска

Редки нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациенти от всеки 10 000 са описани по-долу:

- понижен брой бели кръвни клетки, които предпазват организма от инфекции и кръвни клетки, които помагат да спре кървенето
- червено или виолетов оцветяване на кожата, което може да бъде причинено от понижаване на броя на тромбоцитите, промени в другите кръвни клетки
- промени в кръвните показатели (високи нива на холестерол в кръвта, мазнини)
- понижени стойности на калий в кръвта
- треперене
- отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), промени в честотата на сърдечния ритъм
- чернодробна недостатъчност
- алергични реакции (понякога тежки), включително обширен мехурчест обрив и лющене на кожата, подуване на устните или лицето
- косяпад

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ДИФЛУКАН

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Дифлукан след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след ЕХР. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Прах за перорална суспензия (бутилка 60 ml):
- Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява под 25°C
- Прах за перорална суспензия (бутилка 175 ml):
- Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.
- След разтваряне да се съхранява под 30°C, да не се замразява.
- Срокът на годност на готовата суспензия е 28 дни.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дифлукан инжекционен разтвор

- Активното вещество е флуконазол.
- Другите съставки са: захароза, силиций, колоиден, безводен, титаниев диоксид (Е 171) ксантанова гума, натриев цитрат, лимонена киселина, безводна, натриев бензоат и натурален портокалов вкус (съдържа портокалово масло и малтодекстрин).

Как изглежда Дифлукан 10 mg/ml и 40 mg/ml прах за перорална суспензия и какво съдържа опаковката:

Бутилка от 60 ml:

- Дифлукан 10 mg/ml и 40 mg/ml прах за перорална суспензия е бял до почти бял прах. След добавяне на вода (съгласно инструкциите за медицинските специалисти в листовката) се получава суспензия с портокалов вкус, съдържаща 10 mg или 40 mg флуконазол на милилитър.
- След добавянето на вода към праха се получават 35 ml суспензия.
- За правилно дозиране опаковката може да съдържа мерителна лъжичка от 5 ml и/или разграфена спринцовка от 5 ml снабдена с адаптор за дозиране от бутилката.

Бутилка от 175 ml:

- Дифлукан 10 mg/ прах за перорална суспензия е бял до почти бял прах. След добавяне на вода (съгласно инструкциите за медицинските специалисти в листовката) се получава суспензия с портокалов вкус, съдържаща 10 mg флуконазол на милилитър.
- След добавянето на вода към праха се получават 100 ml суспензия.
- Налична е мерителна чашка за измерване на правилната доза.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е одобрена в:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за приготвяне на суспензията:

Препоръчително е Вашият фармацевт да приготви суспензията пред да Ви я даде. Дифлукан прах за перорална суспензия е приготвен ако е в течна форма. Ако представлява сух прах, Вие трябва да пригответе суспензията, като следвате долните инструкции:

Бутилка от 60 ml:

1. Разклатете бутилката, за да се аерира праха.
2. Добавете малко количество негазирана вода и разклатете енергично. Долейте вода до маркировката на бутилката (тя съответства на 24 ml вода).
3. Разклатете добре за 1-2 минути до получаване на хомогенна суспензия.
4. Запишете датата на изтичане на срока на годност приготвената суспензия на етикета на бутилката (срокът на годност на готовата суспензия е 28 дни). Върнете неизползваното след тази дата количество на Вашия фармацевт.

Бутилка от 175 ml:

1. Разклатете бутилката, за да се аерира праха.
2. Измерете 66 ml негазирана вода и добавете в бутилката.
3. Разклатете добре за 1-2 минути до получаване на хомогенна суспензия.
4. Запишете датата на изтичане на срока на годност на приготвената суспензия на етикета на бутилката (срокът на годност на готовата суспензия е 28 дни). Върнете неизползваното след тази дата количество на Вашия фармацевт.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Дифлукан и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 mg/ml инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
флуконазол (*fluconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Дифлукан и за какво се използва
2. Преди да приемете Дифлукан
3. Как да приемате Дифлукан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дифлукан
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ДИФЛУКАН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Дифлукан принадлежи към групата на противогъбичните лекарства. Активното вещество е флуконазол.

Дифлукан се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички и може да се използва също така, за да Ви предпази от кандидозна инфекция.

Възрастни

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка
- Кокцидиомикоза – заболяване на бронхите и белия дроб
- Инфекции, причинени от гъбички, наречени *Кандида (Candida)*, които са локализирани в кръвообръщението, вътрешните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Кандидоза на лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата, гърлото и в следствие на стоматологични манипулации

Може да Ви бъде приложен Дифлукан и в следните случаи:

- да се спре повторна поява на криптококов менингит
- да се спре повторна поява на гъбична инфекция на лигавиците
- за да не се заразите от инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно)

Деца и юноши (0 до 17 години)

Това лекарство може да Ви бъде предписано от Вашия лекар за лечение на следните видове гъбични инфекции:

- Гъбички по лигавиците – инфекция, засягаща лигавицата на устата и гърлото.
- Инфекции, причинени от *Кандида (Candida)*, които са локализиращи в кръвообръщението, телесните органи (напр. сърце, бели дробове) или пикочната система.
- Криптококов менингит – гъбична инфекция на мозъка.

Дифлукан може да Ви бъде приложен:

- За да не развиете инфекция, предизвикана от *Кандида* (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).
- За да предотврати повторната поява на криптококов менингит

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ДИФЛУКАН

Не приемайте Дифлукан ако

- ако сте алергични (свърхчувствителни) към флуконазол, към други лекарства, които приемате за лечение на гъбична инфекция или към някоя от останалите съставки на Дифлукан. Симптомите могат да включват сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане
- ако приемате астемизол, терфенадин (антихистаминови лекарства при алергии)
- ако приемате цизаприд (прилаган при стомашни неразположения)
- ако приемате пимозид (прилаган при психични заболявания)
- ако приемате хинидин (прилаган при сърдечна аритмия)
- ако приемате еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции)

Обърнете специално внимание при употребата на Дифлукан

Моля информирайте Вашия лекар ако:

- имате чернодробни или бъбречни проблеми
- страдате от сърдечно заболяване, включително ритъмни нарушения
- имате абнормни нива на калий, калций или магнезий в кръвта
- получите тежки кожни реакции (сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане)

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар веднага ако приемате астемизол, терфенадин (антихистамин за лечение на алергии) или цизаприд (за стомашни неразположения), или пимозид (за лечение на психични заболявания, или хинидин (за лечение на сърдечна аритмия), или еритромицин (антибиотик за лечение на инфекции), тъй като тези лекарства не трябва да се приемат с Дифлукан (вижте точка „Не приемайте Дифлукан ако:“)

Някои лекарства могат да взаимодействат с Дифлукан. Моля информирайте Вашия лекар ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин или рифабутин (антибиотици за лечение на инфекции)
- алфентанил, фентанил (обезболяващи лекарства)
- амитриптилин, нортриптилин (антидепресанти)
- амфотерицин Б, вориконазол (противогъбично лекарство)
- лекарства, които предпазват кръвта от съсирване (варфарин или сходни лекарства)
- бензодиазепини (мидазолам, триаололам или сходни лекарства), прилагани за да Ви помогнат да заспите или при тревожност
- Карбамазепин, фенитоин (за лечение на припадъци)

- нифедипин, израдипин, амлодипин, фелодипин и лосартан (за лечение на хипертония-високо кръвно налягане)
- циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус (за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация)
- циклофосфамид, винка алкалоиди (винкрестин, винбластин или сходни лекарства) прилагани при лечение на рак
- халофантрин (при лечение на малария)
- статини (аторвастатин, симвастатин и флувастатин или сходни лекарства) прилагани за понижаване на холестерола
- метадон (прилаган при болка)
- целекоксиб, флорбипрофен, напроксен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак (нестероидно противовъзпалително лекарствено средство (НСПВС))
- перорални контрацептиви
- преднизон (стероид)
- зидовудин, познат като АЗТ; саквинавир (прилагани при пациенти с ХИВ)
- лекарства за диабет като хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид
- теофилин (прилаган при астма)
- витамин А (хранителна добавка)

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, опитвате се да забременеете, или кърмите. Не трябва да приемате Дифлукан докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появят замаяност или припадък.

Важна информация относно някои от съставките на Дифлукан

Дифлукан съдържа 0,154 mmol натрий на ml. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий .

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ДИФЛУКАН

Това лекарство ще Ви бъде приложено от лекар или медицинска сестра във вената като бавна инжекция (инфузия). Дифлукан се предлага като разтвор. Няма да се разрежда допълнително. В отделен раздел на края на тази листовка има повече информация за медицинските специалисти.

Обичайните дозировки на това лекарство при различните видове инфекции са описани по-долу. Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра ако не сте сигурни, че Ви се прилага Дифлукан.

Възрастни

Заболяване	Дозировка
За лечение на криптококов менингит	400 mg на първия ден, след това 200 mg до 400 mg веднъж дневно в продължение на 6 до 8 седмици или по-дълго при необходимост. Понякога дозировката се увеличава до 800 mg
За предотвратяване на повторната поява на криптококов менингит	200 mg веднъж дневно докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на кокцидиоидомикоза	200 mg до 400 mg веднъж дневно за 11 до 24 месеца или по-дълго при необходимост. В някои случаи дозировката може да се увеличи до 800 mg
Гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	800 mg първия ден, след което 400 mg веднъж дневно, докато не Ви кажат да прекратите лечението
За лечение на лигавични инфекции на устата, гърлото и възпаление на устата в следствие на използването на протеза	200 mg до 400 mg на първия ден, след което 100 mg до 200 mg докато не Ви кажат да прекратите лечението
Гъбични инфекции по лигавиците – дозировката зависи от локализацията на инфекцията	50 до 400 mg веднъж дневно от 7 до 30 дни докато не Ви кажат да прекратите лечението
Да се предотвратят инфекции на лигавиците на устата и гърлото	100 mg до 200 mg веднъж дневно, или 200 mg 3 пъти седмично, докато сте в риск да развиете инфекция
За да не развиете инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната Ви система е слаба или не действа правилно).	200 до 400 mg веднъж дневно, докато сте в риск да развиете инфекция

Юноши от 12 до 17 години

Следвайте дозата, предписана Ви от Вашия лекар (дозировка за деца или за възрастни).

Деца на възраст до 11 години

Максималната доза при деца е 400 mg дневно.

Дозата се определя в зависимост от теглото на детето в килограми.

Заболяване	Дневна доза
Гъбични инфекции по лигавиците и инфекции на гърлото, предизвикани от <i>Кандида</i> – дозировката зависи от тежестта и мястото на инфекцията	3 mg на kg телесно тегло (първият ден могат да се приложат 6 mg на kg телесно тегло)
Криптококов менингит или гъбична инфекция на вътрешните органи, причинена от <i>Кандида</i>	6 mg до 12 mg на kg телесно тегло
За да не развие детето инфекция, предизвикана от <i>Кандида</i> (ако имунната му система е слаба или не действа правилно).	3 mg до 12 mg на kg телесно тегло

Приложение при деца на възраст от 0 до 4 седмици

Приложение при деца на възраст от 3 до 4 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 2 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 48 часа.

Приложение при деца по-малки от 2 седмици:

Същата доза, както описаната по-горе, но прилагана на всеки 3 дни. Максималната доза е 12 mg на kg телесно тегло на всеки 72 часа.

Лекарите понякога могат да предпишат и други дози освен посочените. Винаги приемайте Дифлукан точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се обичайната доза при възрастни освен ако нямате проблеми с бъбреците.

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да промени дозировката Ви в зависимост от бъбречната Ви функция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дифлукан

Приема на прекалено много капсули наведнъж може да Ви накара да се почувствате зле. Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в най-близката болница. Симптомите на предозиране могат да Ви накарат да чувате, виждате и мислите неща, които не са реални (халюцинации и параноидно поведение). Подходящо е да се приложи симптоматично лечение (поддържащи мерки и стомашна промивка при необходимост).

Ако сте пропуснали да приемете Дифлукан

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Дифлукан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора развиват **алергични реакции**, въпреки, че сериозни алергични реакции настъпват рядко. Ако проявите някой от следните симптоми, **незабавно съобщете на Вашия лекар**.

- внезапен задух, затруднено дишане или стягане в гърдите
- подуване на клепачите, лицето или устните
- сърбеж по цялото тяло, зачервяване на кожата или сърбящи червени петна
- кожен обрив
- тежки кожни реакции като мехурчест обрив (който може да засегне устата и езика).

Дифлукан може да увреди Вашият черен дроб. Признаците на чернодробна увреда включват:

- умора
- загуба на апетит
- повръщане
- пожълтяване на Вашата кожа или бялото на очите

Ако получите някой от тези нежелани реакции, спрете приема на Дифлукан и съобщете на Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции:

В допълнение ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Чести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациента от всеки 100 са описани по-долу:

- главоболие
- стомашен дискомфорт, диария, неразположение, повръщане
- повишени стойности на чернодробните функционални тестове
- обрив

Нечести нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациента от всеки 1 000 са описани по-долу:

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика бледост, да причини слабост или задух
- понижен апетит
- безсъние, сънливост
- припадък, сънливост, световъртеж, изтръпване, боцкане или скованост, промени във вкуса
- запек, затруднено храносмилане, газове, сухота в устата
- мускулна болка
- чернодробно увреждане и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- обрив, мехури, сърбеж, прекомерно изпотяване
- умора, общо неразположение, треска

Редки нежелани реакции, които засягат от 1 до 10 пациента от всеки 10 000 са описани по-долу:

- понижен брой бели кръвни клетки, които предпазват организма от инфекции и кръвни клетки, които помагат да спре кръвенето
- червено или виолетов оцветяване на кожата, което може да бъде причинено от понижаване на броя на тромбоцитите, промени в другите кръвни клетки
- промени в кръвните показатели (високи нива на холестерол в кръвта, мазнини)

- понижени стойности на калий в кръвта
- треперене
- отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), промени в честотата на сърдечния ритъм
- чернодробна недостатъчност
- алергични реакции (понякога тежки), включително обширен мехурчест обрив и лющене на кожата, подуване на устните или лицето
- косопад

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ДИФЛУКАН

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Дифлукан след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Стъклен флакон: Да не се замразява.

PVC сакове: Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява. Този лекарствен продукт е за еднократна употреба. Неизползваните след отваряне количества трябва да се изхвърлят.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Дифлукан инжекционен разтвор

- Активното вещество е флуконазол.
- Всеки ml съдържа 2 mg флуконазол.
- Другите съставки са: натриев хлорид, вода за инжекции и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Как изглежда Дифлукан инфузионен разтвор и какво съдържа опаковката

- Дифлукан е прозрачен безцветен разтвор, без видими частици.
- Предлага се в стъклен флакон, съдържащ 50 mg, 100 mg, 200 mg или 400 mg флуконазол или 1, 5, 10 и 20 PVC сака, съдържащи 200 mg или 400 mg флуконазол.
- Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка е одобрена в:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на {ДЧ/Агенция}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Интравенозната инфузия трябва да се прилага със скорост не по-голяма от 10 ml/min. Инфузионният разтвор на Дифлукан съдържа 0,9% натриев хлорид, като всеки 200 mg (100 ml флакон) съдържат 15 mmol Na⁺ и Cl⁻. Тъй като Дифлукан е наличен като разтвор в натриев хлорид, скоростта на инфузията трябва да се вземе предвид при пациентите, при които е необходимо ограничение на приема на натрий или течности

Флуконазол инфузионен разтвор е съвместим със следните разтвори:

- а) Декстроза 5% и 20%
- б) Разтвор на Рингер
- в) Разтвор на Хартман
- г) Разтвор на калиев хлорид в декстроза
- д) Натриев бикарбонат 4,2% и 5%
- е) Аминозин 3,5%
- ж) Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- з) Диалафлекс (разтвор за перитонеална диализа 6,36%)

Флуконазол може да се приложи като инфузия чрез налична система с някой от гореописаните разтвори. Въпреки, че не са установени конкретни несъвместимости, смесването с други лекарствени продукти преди инфузия не е препоръчително.

Инфузионният разтвор е за еднократна употреба. От микробиологична гледна точка разределеният разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не бъде използван незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на този, който го прилага и не бива да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

Разреждането трябва да става при асептични условия. Преди прилагане разтворът трябва да се инспектира визуално за видими частици и промяна в цвета. Разтворът трябва да се прилага само ако е бистър и без видими частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.