

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Diflazon – Дифлазон тврди капсули 50 mg

Diflazon – Дифлазон тврди капсули 150 mg

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја Дифлазон тврда капсула 50 mg содржи 50 mg флуконазол.

Секоја Дифлазон тврда капсула 150 mg содржи 150 mg флуконазол.

Екципиенси:

|                 | капсули од 50 mg | капсули од 150 mg |
|-----------------|------------------|-------------------|
| лактоза         | 47,3 mg          | 141,9 mg          |
| азорубин (E122) | /                | /                 |

За целосната листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула.

50 mg: Телото на капсулата има бела боја, а капачето светло сина боја; капсулата содржи бел до приближно бел прашок.

150 mg: Телото на капсулата и капачето имаат светло сина боја; капсулата содржи бел до приближно бел прашок.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Дифлазонот е наменет за третман на следните фунгални инфекции (погледнете во точка 5.1).

Дифлазон е наменет за возрасни за третман на:

- Криптококен менингитис (погледнете во точка 4.4).
- Кокцидиоидомикоза (погледнете во точка 4.4).
- Инвазивна кандидијаза.
- Мукозна кандидијаза вклучувајќи орофарингеална, езофагеална кандидијаза, кандидурија и хронична мукокутана кандидијаза.
- Хронична орална атрофична кандидијаза (стоматитис предизвикан од забна протеза), доколку хигиена во усната празнина или топикалниот третман не се доволни.
- Вагинална кандидијаза, акутна или рекурентна; кога локалната терапија не е соодветна.
- *Баланитис предизвикан од кандида* кога локалната терапија не е соодветна.
- Дерматомикоза, вклучувајќи *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и дермални *кандида* инфекции кога е индицирана системска терапија.
- *Tinea inguinum* (онихомикоза) кога другите средства не се сметаат за соодветни.

Дифлазон е наменет за возрасни за профилакса на:

- Релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик за рекуренца.
- Релапс на орофарингеална или езофагеална кандидијаза кај пациенти инфицирани со ХИВ кај кои постои висок ризик за релапс.



- За намалување на инциденцата на рекурентна вагинална кандидијаза (4 или повеќе епизоди годишно).
- Профилакса на кандидијази кај пациенти со продолжена неутропенија (како што се пациенти со хематолошки малигнитети кои примаат хемотерапија или пациенти со трансплантација на хематопоетски стем клетки) (погледнете во точка 5.1).

Дифлазонот е наменет за новороденчиња, бебиња, мали деца, деца и адолесценти на возраст од 0 до 17 години:

Дифлазонот се употребува за третман на мукозна кандидијаза (орофарингеална, езофагеална), инвазивна кандидијаза, криптококен менингитис и профилакса на кандидијази кај имунокомпромитирани пациенти. Дифлазонот може да се употребува како терапија на одржување за превенција на релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик за рекуренца (погледнете во точка 4.4).

Терапијата може да се даде пред да бидат познати резултатите од микробиолошките култури и другите лабораториски испитувања. Сепак, откако ќе бидат достапни овие резултати, потребно е соодветно прилагодување на антиинфективната терапија.

Потребно е да се почитуваат официјалните водичи за соодветна употреба на антифунгални лекови.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

Дозата треба да се одреди врз основа на природата и тежината на фунгалната инфекција. Терапијата на инфекциите кај кои е потребно повеќекратно дозирање треба да се продолжи се додека клиничките параметри или лабораториските тестови покажат дека активната фунгална инфекција е повлечена. Несоодветно времетраење на лекувањето може да доведе до рекуренца на активната инфекција.

### Возрасни

| Индикации         |                                                                                                                    | Дозирање                                                                                            | Времетраење на терапијата                                                                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Криптококоза      | - Терапија на криптококен менингитис                                                                               | Доза на оптоварување:<br>400 mg на 1-виот ден<br>Последователни дози: 200 mg до 400 mg еднаш дневно | Вообичаено најмалку 6 до 8 недели.<br>При живото-загрозувачки инфекции, дневната доза може да се зголеми до 800 mg.                                            |
|                   | - Терапија на одржување за превенција на релапс на криптококен менингитис кај пациенти со висок ризик за рекуренца | 200 mg еднаш дневно                                                                                 | На неодредено време во дневна доза од 200 mg.                                                                                                                  |
| Кокцидиоидомикоза |                                                                                                                    | 200 mg до 400 mg еднаш дневно                                                                       | 11 месеци до 24 месеци или подолго во зависност од пациентот.<br>При некои инфекции и особено за менингеална болест може да се употреби доза од 800 mg дневно. |



|                                             |                                    |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инвазивна кандидијаза                       |                                    | Доза на оптоварување:<br>800 mg на 1-виот ден<br>Последователни дози: 400 mg еднаш дневно                     | Вообичаено, препорачано времетраење на терапијата за кандидемија е 2 недели по првиот негативен резултат од крвната култура и повлекувањето на знаците и симптомите кои се однесуваат на кандидемија. |
| Терапија на мукозна кандидијаза             | - Орофарингеална кандидијаза       | Доза на оптоварување:<br>200 mg до 400 mg на 1-виот ден<br>Последователни дози: 100 mg до 200 mg еднаш дневно | 7 до 21 ден (додека орофарингеалната кандидијаза не биде во ремисија).<br>Подолги периоди може да бидат потребни кај пациенти со тешко компромитирана имунолошка функција.                            |
|                                             | - Езофагеална кандидијаза          | Доза на оптоварување:<br>200 mg до 400 mg на 1-виот ден<br>Последователни дози: 100 mg до 200 mg еднаш дневно | 14 до 30 дена (додека езофагеалната кандидијаза не биде во ремисија).<br>Подолги периоди може да бидат потребни кај пациенти со тешко компромитирана имунолошка функција.                             |
|                                             | - Кандидурија                      | 200 mg до 400 mg еднаш дневно                                                                                 | 7 до 21 ден.<br>Подолги периоди може да бидат потребни кај пациенти со тешко компромитирана имунолошка функција.                                                                                      |
|                                             | - Хронична атрофична кандидијаза   | 50 mg еднаш дневно                                                                                            | 14 дена.                                                                                                                                                                                              |
|                                             | - Хронична мукокутана кандидијаза  | 50 mg до 100 mg еднаш дневно                                                                                  | До 28 дена.<br>Подолги периоди во зависност од тежината на инфекцијата или постоечката имунолошка компромизација и инфекција.                                                                         |
| Превенција на релапс на мукозна кандидијаза | - Орофарингеална кандидијаза       | 100 mg до 200 mg еднаш дневно или 200 mg, 3 пати неделно.                                                     | Неопределен период за пациенти со хронична имунолошка супресија.                                                                                                                                      |
|                                             | - Езофагеална кандидијаза          | 100 mg до 200 mg еднаш дневно или 200 mg, 3 пати неделно.                                                     | Неопределен период за пациенти со хронична имунолошка супресија.                                                                                                                                      |
| Генитална кандидијаза                       | - Акутна вагинална кандидијаза     | 150 mg                                                                                                        | Еднократна доза.                                                                                                                                                                                      |
|                                             | - Баланитис предизвикан од кандида | 150 mg на секој трет ден со вкупно 3 дози (ден 1, 4 и 7)                                                      | Доза на одржување: 6 месеци.                                                                                                                                                                          |
| - Терапија и                                |                                    |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                             |                                                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | профилактика на рекурентна вагинална кандидијаза (4 или повеќе епизоди годишно)                                             | проследено со доза на одржување од 150 mg еднаш неделно                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Дерматомикоза                                                               | - <i>tinea pedis</i><br>- <i>tinea corporis</i><br>- <i>tinea cruris</i><br>- кандиди инфекции<br>- <i>tinea versicolor</i> | 150 mg еднаш неделно или 50 mg еднаш дневно<br>300 mg до 400 mg еднаш неделно<br>50 mg еднаш дневно | 2 до 4 недели; при <i>tinea pedis</i> може да е потребна терапија до 6 недели.<br>1 до 3 недели.<br>2 до 4 недели.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                             | - <i>tinea unguium</i> (онихомикоза)                                                                                        | 150 mg еднаш неделно                                                                                | Терапијата треба да се продолжи се додека не се замени инфицираниот нокт (да порасне здрав нокт). За повторно растење на ноктите на прстите на рацете и стопалата вообичаено се потребни 3 до 6 месеци и 6 до 12 месеци, соодветно. Сепак, стапките на раст може значајно да варираат помеѓу различни индивидуи и со возраста. По успешен третман на долготрајни хронични инфекции, понекогаш ноктите остануваат изобличени. |
|                                                                             |                                                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Профилактика на кандидални инфекции кај пациенти со продолжена неутропенија |                                                                                                                             | 200 mg до 400 mg еднаш дневно                                                                       | Терапијата треба да започне неколку дена пред очекуваниот почеток на неутропенија и да продолжи 7 дена по опоравувањето од неутропенија, откако бројот на неутрофили ќе порасне над 1000 клетки на mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                         |

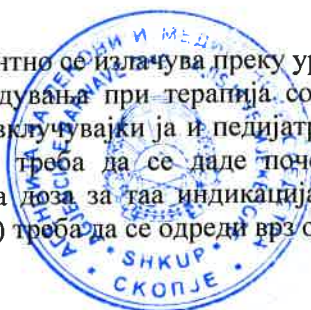
#### Посебни популации

##### *Постари*

Дозирањето треба да се прилагоди во зависност од бубрежната функција (погледнете во “Ренални нарушувања”).

##### *Ренални нарушувања*

Дифлазон предоминантно се излачува преку урината како непроменета активна супстанција. Не се потребни прилагодувања при терапија со еднакратна доза. Кај пациентите со нарушена бубрежна функција (вклучувајќи ја и педијатриската популација) кои ќе примат повеќекратни дози на флуконазол, треба да се даде почетна доза од 50 mg до 400 mg, врз основа на препорачаната дневна доза за таа индикација. По оваа доза на оптоварување, дневната доза (според индикацијата) треба да се одреди врз основа на следната табела:



| Креатинин клиренс (ml/min) | Процент од препорачаната доза |
|----------------------------|-------------------------------|
| >50                        | 100%                          |
| ≤50 (без хемодијализа)     | 50%                           |
| хемодијализа               | 100% по секоја хемодијализа   |

Пациентите на хемодијализа треба да примат 100% од препорачаната доза по секоја хемодијализа; во деновите без хемодијализа пациентите треба да примат намалена доза во зависност од дневниот креатинин клиренс.

#### Хепатални нарушувања

Кај пациентите со хепатални нарушувања достапни се ограничени податоци, па затоа потребна е претпазливост при администрација на флуконазол кај пациенти со црнодробна дисфункција (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

#### Педијатриска популација

Кај педијатриската популација не треба да се надминува максималната доза од 400 mg дневно.

Како и при слични инфекции кај возрасните, времетраењето на терапијата се одредува врз основа на клиничкиот и миколошкиот одговор. Дифлазон се администрира како еднакратна дневна доза.

За дозирање кај педијатриски пациенти со нарушена ренална функција погледнете во “Ренални нарушувања”. Фармакокинетиката на флуконазолот не беше испитувана кај педијатриската популација со ренална инсуфициенција (за новороденчиња кои често пати имаат примарна неразвиеност на бубрезите, погледнете подолу).

*Бебиња, мали деца и деца (на возраст од 28 дена до 11 години)*

| Индикација                                                                                                      | Дозирање                                                              | Препораки                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Мукозна кандидијаза                                                                                           | Почетна доза: 6 mg/kg<br>Последователни дози:<br>3 mg/kg еднаш дневно | Почетната доза може да се употребува на првиот ден за побрзо постигнување на рамнотежни (steady state) нивоа.  |
| - Инвазивна кандидијаза<br>- Криптококен менингитис                                                             | 6 до 12 mg/kg еднаш дневно                                            | Во зависност од тежината на заболувањето.                                                                      |
| - Терапија на одржување за превенција на релапс на криптококен менингитис кај деца со висок ризик за рекурентца | 6 mg/kg еднаш дневно                                                  | Во зависност од тежината на заболувањето.                                                                      |
| - Профилакса на <i>Кандида</i> кај имунокомпромитирани пациенти                                                 | 3 до 12 mg/kg дневно                                                  | Во зависност од степенот и времетраењето на предизвиканата неутропенија (погледнете во Дозирање кај возрасни). |

*Адолесценти (на возраст од 12 до 17 години)*

Во зависност од телесната тежина и пубертетскиот развој, лекарот треба да процени какво дозирање (возрасни и деца) е најсоодветно. Клиничките податоци покажуваат дека децата имаат повисок клиренс на флуконазол отколку возрасните. Дозите од 100, 200 и 400 mg кај возрасните одговараат на 3, 6 и 12 mg/kg доза кај децата за да се добие компарабилно системско изложување.

Безбедноста и ефикасноста во врска со генитална кандидијаза како индикација кај педијатриската популација не се утврдени. Моментално достапните безбедносни податоци за другите педијатриски индикации се опишани во точка 4.8. Доколку третманот на генитална



кандидијаза е неопходен кај адолесценти (на возраст од 12 до 17 години), дозирањето треба да биде исто како за возрасните.

#### Новороденчиња (од 0 до 27 дена):

Новороденчињата бавно го излучуваат флуконазолот. Постојат неколку фармакокинетски податоци кои го подржуваат ова дозирање кај новороденчињата (погледнете во точка 5.2).

| Возрасна група                   | Дозирање                                                                              | Препораки                                                              |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Новороденчиња (од 0 до 14 дена)  | Истата mg/kg доза како за бебиња, мали деца и деца треба да се дава на секои 72 часа. | Максималната доза од 12 mg/kg на секои 72 часа не треба да се надмине. |
| Новороденчиња (од 15 до 27 дена) | Истата mg/kg доза како за бебиња, мали деца и деца треба да се дава на секои 48 часа. | Максималната доза од 12 mg/kg на секои 48 часа не треба да се надмине. |

#### Начин на администрација

Флуконазолот може да се администрира перорално или со интравенска инфузија, што зависи од клиничката состојба на пациентот. Нема потреба за промена на дневната доза при премин од интравенски на перорален пат или обратно.

Лекарот треба да ја препорача најсоодветната фармацевтска форма и јачина во согласност со возраста, тежината и дозата. Капсулите како формулација не се соодветни за употреба кај новороденлиња и мали деца. Формулации кои содржат течен перорален флуконазол се достапни и тие се повеќе соодветни кај оваа популација.

Капсулите Дифлазон треба да се голтаат цели и независно од внесот на храната.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активната супстанција, на слични азолни супстанции или на некој од екипиенсите (погледнете во точка 6.1).

Истовремената администрација на терфенадин е контраиндицирана кај пациенти кои примаат Дифлазон во повеќекратни дози од 400 mg дневно или повисоки врз основа на резултатите од студијата за интеракции при повеќекратно дозирање. Истовремената администрација на други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот и кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4, како што се цисаприд, астемизол, пимозид, кинидин и еритромицин, е контраиндицирана кај пациенти кои примаат флуконазол (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

#### *Tinea capitis*

Флуконазолот беше испитуван во третманот на *tinea capitis* кај деца. Беше утврдено дека не е супериорен во однос на грисеофулвин и вкупната стапка на успешност беше помала од 20%. Затоа, Дифлазонот не треба да се употребува за третман на *tinea capitis*.

#### Криптококоза

Доказите за ефикасноста на флуконазолот во третманот на криптококоза од други места (како што се пулмонална и кутана криптококоза) се ограничени, па затоа не можат да се дадат препораки за дозирање.

#### Длабока ендемска микоза

Доказите за ефикасноста на флуконазолот во третманот на други форми на длабока ендемска микоза како *паракожидиомикоза*, *лимфокутана споротрихоза* и *хистоплазмоза* се ограничени, па затоа не можат да се дадат препораки за дозирање.



#### Ренален систем

Потребна е претпазливост при администрација на Дифлазон кај пациенти со ренална дисфункција (погледнете во точка 4.2).

#### Адренална инсуфициенција

Кетоконазол е познато дека предизвикува адренална инсуфициенција, иако ретко ова може да биде соодветно и за флуконазол. Адренална инсуфициенција која е поврзана со истовремена терапија со преднизон, погледнете во точка 4.5 'Интеракции на Дифлазон со други лекови или други форми на интеракции.

#### Хепатобилијарен систем

Потребна е претпазливост при администрација на Дифлазон кај пациенти со хепатална дисфункција. Флуконазолот беше поврзан со ретки случаи на сериозна хепатална токсичност, вклучувајќи фаталности, примарно кај пациенти со сериозни постоечки медицински состојби. Во случаи на хепатотоксичност асоцирана со флуконазол, не беше забележана очигледна поврзаност со вкупната дневна доза, времетраењето на терапијата, полот или возраста на пациентот. Хепатотоксичноста од флуконазол вообичаено е реверзибилна и се повлекува при прекин на терапијата.

Потребно е внимателно следење на пациентите кај кои ќе се забележат абнормалности во тестовите за хепаталната функција за време на терапијата со флуконазол поради можен развој на посериозно хепатално оштетување. Пациентот треба да биде информиран за симптомите на сериозно хепатално дејство (особено астенија, анорексија, постојано гадење, повраќање и жолтица). Терапијата со флуконазол треба веднаш да се прекине и пациентот треба да побара совет од лекар.

#### Кардиоваскуларен систем

Некои азоли, вклучувајќи го и флуконазолот, беа поврзани со пролонгација на QT интервалот на електрокардиограм. Флуконазол предизвикува пролонгација на QT интервалот преку инхибиција на посебна група на калиумски канали со брз проток (Rectifier Potassium Channel current ( $I_{Kr}$ )). Пролонгацијата на QT интервалот од страна на други лекови (како што е амиодарон) може да биде засилена преку инхибиција на цитохром P450 (CYP) 3A4. За време на постмаркетиншкото следење, беа забележани многу ретки случаи на пролонгација на QT интервалот и *torsades de pointes* кај пациенти кои земаат флуконазол. Овие извештаи вклучија сериозно болни пациенти со повеќе ризик фактори, како што се структурна срцева болест, електролитни абнормалности и истовремен третман, кој може да има придонес. Пациентите со хипокалемија и напредна срцева слабост се со зголемен ризик за појава на живото-загрозувачки вентрикуларни аритмии и *torsades de pointes*.

Потребна е претпазливост при администрација на Дифлазонот кај пациенти со овие потенцијално проаритмични состојби. Истовремената администрација на други лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот и кои се метаболизираат преку цитохром P450 (CYP) 3A4 е контраиндицирана (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

#### Халофантрин

Беше забележано дека халофантринот го продолжува QTc интервалот во препорачаната терапевска доза и е супстрат на CYP3A4. Според тоа, не се препорачува истовремена употреба на флуконазол и халофантрин (погледнете во точка 4.5).

#### Дерматолошки реакции

За време на терапијата со флуконазол, кај пациентите ретко беа забележани ексфолијативни кожни реакции, како Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза. Пријавени се реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Пациентите со СИДА се повеќе подложни кон развој на тешки кожни реакции на многу лекови. Доколку кај пациент третиран за површна фунгална инфекција се појави исип, кој се смета дека е последица на



флуконазол, треба да се прекине натамошната терапија со овој лек. Доколку кај пациентите со инвазивни/системски фунгални инфекции се појави исип, потребно е нивно внимателно следење и терапијата со флуконазол да се прекине ако се појават булозни лезии или еритема мултиформе.

#### Хиперсензитивност

Во ретки случаи, беше забележана анафилаксија (погледнете во точка 4.3).

#### Цитохром Р450

Флуконазолот е умерен CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор. Исто така, флуконазолот е силен инхибитор и на CYP2C19. Потребно е следење на пациентите третирани со Дифлазон кои истовремено се лекуваат со лекови со тесен терапевтски прозорец кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (погледнете во точка 4.5).

#### Кандидијаза

Студиите покажаа зголемена преваленца на инфекции со *Candida* видови различни од *C. albicans*. Овие често се инхерентно отпорни (на пр. *C.krusei* и *C.auris*) или покажуваат намалена осетливост на флуконазол (*C.glabrata*). Вакви инфекции може да имаат потреба од алтернативна антифунгална терапија секундарно по неуспехот на терапијата. Затоа, лекарите кои ја препишуваат терапијата се советуваат да ја имаат во предвид преваленцата или резистентноста на разни видови на *Candida* на флуконазол.

#### Терфенадин

Потребно е внимателно следење при истовремена администрација на флуконазол во дози пониски од 400 mg дневно со терфенадин (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

#### Посебни информации за некои од помошните супстанции

Дифлазон содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глюкозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Капсулите од 200 mg ја содржат азо бојата азорубин (E122). Азо боите може да предизвикаат алергиски реакции.

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

#### Истовремената употреба на следните лекови е контраиндицирана

##### Цисаприд

Постојат извештаи за појава на кардијални настани вклучувајќи *torsades de pointes* кај пациенти кај кои истовремено беа администрирани флуконазол и цисаприд. Контролираната студија покажа дека истовремената употреба на флуконазол во доза од 200 mg еднаш дневно и цисаприд од 20 mg четири пати дневно предизвика сигнификантно зголемување на нивото на цисаприд во плазмата и пролонгација на QTc интервалот. Истовремена терапија со флуконазол и цисаприд е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

##### Терфенадин

Поради појавата на сериозни кардијални дисритмии како резултат на пролонгацијата на QTc интервалот кај пациенти кои примаат азолни антифунгални лекови во комбинација со терфенадин, беа спроведени студии за интеракции. Една студија со употреба на дневна доза на флуконазол од 200 mg не успеа да покаже пролонгација на QTc интервалот. Друга студија со дневна доза на флуконазол од 400 mg и 800 mg покажа дека флуконазолот земен во дози од 400 mg дневно или повисоки сигнификантно го зголемува нивото на терфенадин во плазмата кога ќе се земат истовремено. Комбинираната употреба на флуконазол во дози од 400 mg или повисоки со терфенадин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Потребно е внимателно следење при истовремена администрација на флуконазол во дози пониски од 400 mg дневно со терфенадин.



#### Астемизол

Истовремената администрација на флуконазол со астемизол може да го намали клиренсот на астемизол. Зголемените концентрации на астемизол во плазмата кои се последица на тоа, можат да доведат до пролонгација на QT интервалот и ретки појави на *torsades de pointes*. Контраиндицирана е истовремената администрација на флуконазол и астемизол (погледнете во точка 4.3).

#### Пимозид

Иако не беше испитувана *in vitro* или *in vivo*, истовремената администрација на флуконазол со пимозид може да доведе до инхибиција на метаболизмот на пимозид. Зголемена плазма концентрација на пимозид може да доведат до пролонгација на QT интервалот и ретки појави на *torsades de pointes*. Истовремената администрација на флуконазол и пимозид е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

#### Кинидин

Иако не беше испитувана *in vitro* или *in vivo*, истовремената администрација на флуконазол со кинидин може да доведе до инхибиција на метаболизмот на кинидин. Употребата на кинидин беше поврзана со пролонгација на QT интервалот и ретки појави на *torsades de pointes*. Истовремената администрација на флуконазол и кинидин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

#### Еритромицин

Истовремената употреба на флуконазол и еритромицин има потенцијал да го зголеми ризикот за кардиотоксичност (продолжен QT интервал, *torsades de pointes*) и како последица на тоа ненадеен прекин на работата на срцето. Истовремената администрација на флуконазол и еритромицин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

#### Истовремена употреба на овие лекови не може да се препорача

#### Халофантрин

Флуконазолот може да ја зголеми концентрацијата на халофантрин во плазмата поради инхибиторното дејство на CYP3A4. Истовремената употреба на флуконазол и халофантрин може да го зголеми ризикот за кардиотоксичност (продолжен QT интервал, *torsades de pointes*) и како последица на тоа ненадеен прекин на работата на срцето. Оваа комбинација треба да се избегнува (погледнете во точка 4.4).

#### Истовремена употреба каде е потребна претпазливост:

##### Амиодарон

Истовремена употреба на флуконазол со амиодарон може да ја зголеми пролонгацијата на QT интервалот. Затоа, потребна е претпазливост кога двата лека се употребуваат заедно, особено со високи дози на флуконазол (800 mg).

#### Потребна е претпазливост и прилагодување на дозирањето при истовремена употреба на следните лекови

#### Дејство на другите лекови врз флуконазол

##### Рифампицин

Истовремената администрација на флуконазол и рифампицин резултираше со 25% намалување на AUC и 20% пократок полу-живот на флуконазолот. Кај пациентите кои истовремено примаат рифампицин, треба да се земе во предвид зголемување на дозата на флуконазолот.



Студиите за интеракции покажаа дека кога флуконазолот ќе се администрира истовремено со храна, циметидин или по целосна ирадијација на телото поради трансплантација на коскена срцевина, не се јавува клинички сигнификантно нарушување на апсорпцијата на флуконазол.

#### Хидрохлоротиазид

Во студија за фармакокинетска интеракција, истовремена администрација на повеќекратна доза на хидрохлоротиазид кај здрави волонтери кои се на терапија со флуконазол беше забележано зголемување на концентрацијата на флуконазол во плазмата за 40%. Дејството на ова зголемување не треба да значи и намалување на дозата на флуконазол кај лица кои се на истовремена терапија со диуретици.

#### Дејство на флуконазол врз други лекови

Флуконазолот е умерен инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензим 2C9 и 3A4. Флуконазолот е инхибитор и на изозимот CYP2C19. Дополнително на забележаните/ документираните интеракции споменати подолу, постои ризик за појава на зголемени плазма концентрации на други супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 кога се администрираат заедно со флуконазол. Затоа, потребна е претпазливост и внимателно следење на пациентите при употреба на овие комбинации. Ензим-инхибирачкото дејство на флуконазолот опстојува во тек на 5 дена по прекин на терапијата со флуконазол поради долгиот полу-живот на флуконазолот (погледнете во точка 4.3).

#### Аброцитиниб

Флуконазол (инхибитор на CYP2C19, 2C9, 3A4) ја зголемува експозицијата на активниот дел на аброцитиниб за 155%. доколку се ко-администрира со флуконазол, треба да се прилагоди дозата на аброцитиниб како што е наведено во информациите за препишување на аброцитиниб.

#### Алфентанил

При истовремената терапија со флуконазол (400 mg) и интравенски алфентанил (20 µg/kg) кај здрави волонтери, AUC<sub>10</sub> на алфентанил двократно се зголеми веројатно преку инхибиција на CYP3A4. Може да е потребно прилагодување на дозирањето на алфентанилот.

#### Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазолот го зголемува дејството на амитриптилин и нортриптилин. 5-нортриптилин и/или S-амитриптилин може да бидат измерени на почетокот на комбинираната терапија и по една недела. Потребно е прилагодување на дозата на амитриптилин/нортриптилин, ако е потребно.

#### Амфотерицин В

При истовремена администрација на флуконазол и амфотерицин В кај инфицирани нормални и имуносупримираны глупци беа забележани следните резултати: мало адитивно антифунгално дејство при системска инфекција со *C. albicans*, без интеракција при интракранијална инфекција со *Cryptococcus neoformans* и антагонизам на двата лека при системска инфекција со *A. fumigatus*. Не е позната клиничката сигнификантност на резултатите добиени во овие студии.

#### Антикоагуланси

При постмаркетинското искуство, како што е случај и со другите азолни антифунгални лекови, беше забележано крварење во различна форма (модрици, епистакса, гастринтестинално крварење, хематурија и мелена) асоцирано со покачувања на протромбинското време кај пациентите кои примале флуконазол истовремено со варфарин. При истовремен третман со флуконазол и варфарин, протромбинското време беше до 2-кратно продолжено веројатно поради инхибиција на метаболизмот на варфарин преку CYP2C9. Кај пациентите кои примаат антикоагуланси од кумарински тип или инданедион истовремено со флуконазол, потребно е внимателно следење на протромбинското време. Може да има потреба од прилагодување на дозата на антикоагулансот.

#### Бензодиазепини (со краткотрајно дејство), односно мидазолам, триаолоам



По перорална администрација на мидазолам, флуконазолот резултираше со значајни зголемувања на концентрациите на мидазолам и психомоторни дејства. При истовремен перорален внес на флуконазол од 200 mg и мидазолам од 7,5 mg настана зголемување на AUC вредноста и полу-животот на мидазолам за 3,7 пати и 2,2 пати, соодветно. Флуконазолот во доза од 200 mg дневно даден истовремено со триазолам од 0,25 mg перорално, ги зголеми AUC и полу-животот на триазолам за 4,4 пати и 2,3 пати, соодветно. При истовремена терапија со триазолам беа забележани потенцирани и продолжени дејства на триазолам. Доколку е неопходна истовремена терапија со бензодиазепин кај пациенти третирани со флуконазол, потребно е да се намали дозата на бензодиазепинот и соодветно да се следат пациентите.

#### Карбамазепин

Флуконазолот го инхибира метаболизмот на карбамазепинот и беше забележано зголемување на серумскиот карбамазепин од 30%. Постои ризик за развој на карбамазепинска токсичност. Може да има потреба од прилагодување на дозирањето на карбамазепин во зависност од измерените концентрации и дејства.

#### Блокатори на калциумови канали

Одредени антагонисти на калциумови канали (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) се метаболизираат преку CYP3A4. Флуконазолот има потенцијал да го зголеми системското изложување на антагонистите на калциумови канали. Се препорачува често следење на несаканите дејства.

#### Целекоксиб

При истовремена терапија со флуконазол (200 mg дневно) и целекоксиб (200 mg),  $C_{max}$  и AUC на целекоксиб се зголемија за 68% и 134%, соодветно. Кога се комбинира со флуконазол, може да биде потребна половина од дозата на целекоксиб.

#### Циклофосфамид

Комбинираната терапија со циклофосфамид и флуконазол води до зголемување на серумскиот билирубин и серумскиот креатинин. Комбинацијата може да се употребува, но потребна е поголема претпазливост поради ризикот за зголемен серумски билирубин и серумски креатинин.

#### Фентанил

Беше забележан еден фатален случај на интоксикација со фентанил поради можна интеракција помеѓу фентанил и флуконазол. Исто така, кај здрави волонтери беше утврдено дека флуконазолот значајно ја одложува елиминацијата на фентанил. Покачените концентрации на фентанил можат да доведат до респираторна депресија. Потребно е внимателно следење на пациентите заради потенцијалниот ризик за респираторна депресија. Може да е неопходно прилагодување на дозирањето на фентанил.

#### HMG CoA редуктаза инхибитори

Ризикот за миопатија и рабдомиолиза се зголемува (дозно- зависно) кога флуконазолот се администрира заедно со HMG-CoA редуктаза инхибитори кои се метаболизираат преку CYP3A4 како аторвастатин и симвастатин или преку CYP2C9 како флувастатин (намален хепатален метаболизам на статините). Доколку истовремената терапија е неопходна, пациентот треба да се набљудува заради симптоми на миопатија и рабдомиолиза и потребно е следење на креатинин киназата. Треба да се прекине терапијата со HMG-CoA редуктаза инхибиторите доколку се забележи значајно зголемување на креатинин киназата или постои дијагноза или сомневање за миопатија/рабдомиолиза. Може да има потреба од пониски дози на HMG-CoA редуктаза инхибитори како што е наведено во инструкциите во информациите за препишување на статини.

#### Ибрутиниб

Умерен инхибитор на CYP3A4 како што е флуконазол ја зголемува концентрацијата на ибрутиниб во плазмата и може да го зголеми ризикот за токсичност. Доколку комбинацијата не



може да се избегне, намалете ја дозата за ибрутиниб на 280 mg еднаш дневно (две капсули) за време на терапијата со инхибиторот потребно е да се обезбеди блиско клиничко следење.

#### Ивакафтор (сам или во комбинација со лекови кои се во иста терапевтска класа)

Кoadминистрација со ивакафтор, засилувач на трансмембранската регулација на спроводливост за цистична фиброза (CFTR), зголемена експозиција на ивакафтор за 3 пати и експозиција на хидроксиметил-ивакафтор (M1) за 1,9 пати. Намалување на дозата на ивакафтор (сам или во комбинација) е неопходно според наведените инструкции за препишување на лекот ивакафтор (сам или во комбинација).

#### Олапариб

Умерените инхибитори на CYP3A4 како што е флуконазолот ги зголемуваат концентрациите на олапариб во плазмата; истовремена употреба не се препорачува. Доколку комбинацијата не може да се избегне, намалете ја дозата на олапариб на 200 mg два пати дневно.

#### Имуносупресиви (како циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус)

##### Циклоспорин

Флуконазолот сигнификантно ги зголемува концентрацијата и AUC вредноста на циклоспорин. При истовремена терапија со флуконазол од 200 mg дневно и циклоспорин (2,7 mg/kg/дневно), настана 1,8-кратно зголемување на AUC на циклоспорин. Оваа комбинација може да се употреби со намалување на дозата на циклоспорин во зависност од концентрацијата на циклоспорин.

##### Еверолимус

Флуконазолот може да ги зголеми серумските концентрации на еверолимус преку инхибиција на CYP3A4, иако не беа спроведени *in vivo* или *in vitro* студии.

##### Сиролимус

Флуконазолот ги зголемува концентрациите на сиролимус во плазмата веројатно преку инхибиција на метаболизмот на сиролимус преку CYP3A4 и P-гликопротеин. Оваа комбинација може да се употреби со прилагодување на дозата на сиролимус во зависност од дејството и од концентрацијата.

##### Такролимус

Флуконазолот може да ги зголеми серумските концентрации на перорално администрираниот такролимус до 5 пати поради инхибицијата на метаболизмот на такролимус преку CYP3A4 во цревата. Не беа забележани сигнификантни фармакокинетски промени кога такролимус се дава интравенски. Зголемено ниво на такролимус беше асоцирано со нефротоксичност. Дозата на перорално администрираниот такролимус треба да се намали во зависност од концентрацијата на такролимус.

##### Лосартан

Флуконазолот го инхибира метаболизмот на лосартан до неговиот активен метаболит (E-31 74), кој е одговорен за поголемиот дел од ангиотензин II-рецепторниот антагонизам кој настанува за време на терапијата со лосартан. Потребно е континуирано следење на крвниот притисок на пациентите.

##### Лурасидон

Умерени инхибитори на CYP3A4 како што е флуконазол може да ги зголемат концентрациите во плазмата на лурасидон. Доколку истовремена употреба не може да се избегне, намалете ја дозата на лурасидон како што е наведено во информациите за препишување на лурасидон.

##### Метадон



Флуконазолот може да ја зголеми серумската концентрација на метадон. Може да има потреба од прилагодување на дозирањето на метадон.

#### Нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ)

Кога флурбипрофен беше администриран заедно со флуконазол, неговите  $C_{\max}$  и AUC вредности беа зголемени за 23% и 81% соодветно, во споредба со администрација само на флурбипрофен. Слично на тоа, кога флуконазол беше администриран со рацемичен ибупрофен (400 mg),  $C_{\max}$  и AUC на фармаколошки активниот изомер [S-(+)-ибупрофен] беа зголемени за 15% и 82% соодветно, во споредба со администрација само на рацемичен ибупрофен.

Иако не е посебно испитувано, флуконазол има потенцијал да ја зголеми системската изложеност на други НСАИЛ кои се метаболизираат преку CYP2C9 (на пример, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Се препорачува често следење на несаканите дејства и токсичноста поврзани со НСАИЛ. Може да е потребно прилагодување на дозата на НСАИЛ.

#### Фенитоин

Флуконазолот го инхибира хепаталниот метаболизам на фенитоин. Истовремената повторена администрација на 200 mg флуконазол и 250 mg фенитоин интравенски предизвика зголемување на AUC<sub>24</sub> на фенитоин за 75% и  $C_{\min}$  за 128%. При истовремена администрација, потребно е следење на нивото на концентрација на фенитоин во серумот со цел да се избегне токсичност од фенитоин.

#### Преднизон

Постои пријавен случај на пациент со трансплантиран црн дроб третиран со преднизон кој разви акутна инсуфициенција на адреналниот кортекс кога беше прекината три месечната терапија со флуконазол. Прекилот на флуконазол веројатно предизвика зголемена CYP3A4 активност што доведе до зголемен метаболизам на преднизон. Потребно е внимателно следење на пациентите кои се на долготрајна терапија со флуконазол и преднизолон заради инсуфициенција на адреналниот кортекс кога ќе се прекине терапијата со флуконазол.

#### Рифабутин

Флуконазолот ги зголемува серумските концентрации на рифабутин што води до зголемување на AUC на рифабутин од 80%. Постојат извештаи за увеитис кај пациенти кај кои флуконазолот и рифабутинот беа заедно администрирани. При комбинирана терапија, потребно е да се земат во предвид симптомите на токсичност од рифабутин.

#### Саквинавир

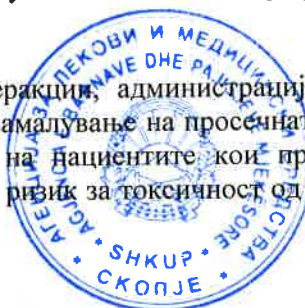
Флуконазолот ги зголемува AUC и  $C_{\max}$  на саквинавирот за приближно 50% и 55% соодветно, поради инхибицијата на хепаталниот метаболизам на саквинавир преку CYP3A4 и инхибиција на P-гликопротеин. Интеракција со саквинавир/ритонавир не беше испитувана и може да биде поназначена. Може да има потреба од прилагодување на дозата на саквинавир.

#### Сулфонилури

Беше утврдено дека флуконазолот го продолжува серумскиот полу-живот на истовремено администрираните перорални сулфонилури (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) кај здрави волонтери. При истовремена администрација, се препорачува често следење на глукозата во крвта и соодветно намалување на дозата на сулфонилури.

#### Теофилин

При плацебо контролираната студија за интеракција, администрацијата на флуконазол од 200 mg во тек на 14 дена резултираше со 18% намалување на просечната стапка на клиренс на теофилин од плазмата. Потребно е следење на пациентите кои примаат висока доза на теофилин или кои се на друг начин со зголемен ризик за токсичност од теофилин заради знаци



на токсичност од теофилин за време на третманот со флуконазол. Во случај на појава на знаци на токсичност, терапијата треба да се промени.

#### Тофацитиниб

Изложување на тофацитиниб е зголемено кога тофацитиниб се ко-администрира со лекови кои предизвикуваат умерена инхибиција на CYP3A4 и силна инхибиција на CYP2C19 (на пример флуконазол). Затоа, препорачливо е да се намали дозата на тофацитиниб на 5 mg еднаш дневно кога се комбинира со овие лекови.

#### Толваптан

Изложувањето на толваптан е значително зголемено (200% за AUC; 80% за C<sub>max</sub>) кога толваптан, CYP3A4 субстрат, се ко-администрира со флуконазол, умерен CYP3A4 инхибитор, со ризик за значително зголемување на несаканите реакции особено значителна диуреза, дехидрација и акутна ренална слабост. Во случај на истовремена употреба, дозата на толваптан треба да се намали како што е наведено во информациите за препишување на толваптан и пациентите треба често да се следат за било какви несакани реакции асоцирани со толваптан.

#### Винка алкалоиди

Иако не е испитувано, флуконазолот може да ги зголеми плазма нивоата на винка алкалоидите (винкрестин и винбластин) и да доведе до невротоксичност веројатно поради инхибиторното дејство врз CYP3A4.

#### Витамин А

Врз основа на пријавен случај кај еден пациент кој е на истовремена терапија со all-транс-ретиноидна киселина (вид на киселина на витаминот А) и флуконазол, беа забележани несакани дејства поврзани со ЦНС во форма на псевдотумор церебри кој исчезна по прекин на терапијата со флуконазол. Оваа комбинација може да се употребува, но треба да се има во предвид инциденцата на несаканите дејства поврзани со ЦНС.

#### Вориконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

Истовремената перорална администрација на вориконазол (400 mg Q12h за 1 ден, потоа 200 mg Q12h за 2,5 дена) и перорална администрација на флуконазол (400 mg на 1-виот ден, потоа 200 mg Q24h за 4 дена) кај 8 здрави машки лица резултираше со зголемување на C<sub>max</sub> и AUC<sub>t</sub> на вориконазол за просечно 57% (90% CI: 20%, 107%) и 79% (90% CI: 40%, 128%), соодветно. Не беше утврдена помала доза и/или намалена честотата на употреба на вориконазол кои би го отстраниле ова дејство. Се препорачува следење поради можни несакани дејства поврзани со вориконазол и флуконазол доколку вориконазолот се употреби последователно по флуконазол.

#### Зидовудин

Флуконазолот ги зголемува C<sub>max</sub> и AUC на зидовудин за 84% и 74% соодветно, поради приближното 45% намалување на клиренсот на перорално земениот зидовудин. Полу-животот на зидовудин беше продолжен за приближно 128% по комбинираниот терапија со флуконазол. Потребно е следење на пациентите кои ја примаат оваа комбинација поради појава на несакани дејства поврзани со зидовудин. Потребно е намалување на дозата на зидовудин.

#### Азитромицин

Една отворена, рандомизирана, тринасочна студија кај 18 здрави лица го испитуваше дејството на еднократната перорална доза на азитромицин од 1200 mg врз фармакокинетиката на еднократната перорална доза на флуконазол од 800 mg, како и дејствата на флуконазолот врз фармакокинетиката на азитромицин. Не беше забележана сигнификантна фармакокинетска интеракција помеѓу флуконазол и азитромицин.

#### Перорални контрацептиви

Две фармакокинетски студии со комбиниран перорален контрацептив беа спроведени со употреба на повеќекратни дози на флуконазол. Не беа забележани релевантни дејства врз нивоата на хормоните во студијата со 50 mg флуконазол, додека при доза од 200 mg дневно,



AUC вредностите на етинил естрадиол и левоноргестрел беа зголемени за 40% и 24%, соодветно. Според тоа, повеќекратната доза на флуконазолот при овие дози не би требало да има дејство врз ефикасноста на комбинираниот перорален контрацептив.

#### 4.6 Плодност, бременост и доење

##### Жени во репродуктивен потенцијал

Пред започнување на терапијата, пациентите треба да се информираат за потенцијалниот ризик за фетусот.

По терапија со единечна доза, потребен е период од една недела без терапија (кој одговара на 5-6 полу-животи) кој се препорачува пред забременување (погледнете во точка 5.2).

За подолготрајна терапија, потребно е да се земе во предвид контрацепција, како соодветна метода, кај жени кои се со репродуктивен потенцијал во период додека се на терапија и 1 недела по последната доза.

##### Бременост

Обсервационите студии сугерираат зголемен ризик за спонтан абортус кај жени кои се терапирани со флуконазол за време на првиот и/или вториот триместар во споредба со жени кои не се третирани со флуконазол или кои се третирани со топикални азоли за време на истиот период.

Податоците од неколку илјади бремени жени третирани со кумулативна доза од  $\leq 150$  mg/дневнона флуконазол, администриран како еднакратна или повеќекратна доза во првиот триместер, покажуваат дека нема зголемување на вкупниот ризик за малформации на фетусот. Во една голема обсервациона кохорт студија, експозицијата во првиот триместар на перорален флуконазол беше асоцирана со мало зголемување на ризикот за мускулноскелетни малформации, што кореспондира до приближно 1 дополнителен случај на 1000 жени третирани со кумулативна доза  $\leq 450$  mg во споредба со жени третирани со топикални азоли и до приближно 4 дополнителни случаи на 1000 жени третирани со кумулативна доза над 450 mg. Прилагодениот релативен ризик беше 1,29 (95% CI 1,05 до 1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95% CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Достапните епидемиолошки студии за кардијални малформации со употреба на флуконазол за време на бременост овозможуваат неконзистентни резултати. Сепак, една мета анализа на 5 обсервациони студии која вклучи неколку илјади бремени жени кои се изложени на флуконазол за време на првиот триместар забележаа 1.8-2 пати зголемување на ризикот за кардијални малформации во споредба кога не се употребува флуконазол и/или топикална употреба на азоли.

Извештаите на случаи опишуваат шема на вродени дефекти помеѓу новороденчињата чии мајки примиле високи дози (400 до 800 mg/дневно) флуконазол за време на бременоста во период од 3 месеци или повеќе, при терапија на кокцидиомикоза. Вродените дефектите кои се забележани кај новороденчињата вклучуваат: брахицефалија, дисплазија на ушите, голема anteriorna фонтанела, искривување на фемурот и радио-хумерална синостоza. Не е сигурна врската помеѓу употребата на флуконазол и овие вродени дефекти.

Не се препорачува употреба на флуконазолот во стандардни дози и за краткотрајни третмани за време на бременоста, освен кога е навистина неопходно.

Не се препорачува употреба на флуконазолот во висока доза и/или во продолжени третмани за време на бременоста, освен при потенцијално живото-загрозувачки инфекции.

##### Доење

Флуконазолот поминува во мајчиното млеко каде достигнува концентрации слични со оние во плазмата. По еднакратна употреба доза од 150 mg флуконазол или пописка, доењето може да продолжи. Не се препорачува доење по повторена употреба или висока доза на флуконазол.



Предностите за развојот и здравјето од доењето треба се земат во предвид заедно со клиничката потреба на мајката за флуконазол и било какви потенцијално несакани дејства врз доенчето од страна на флуконазол или состојбата на мајката.

#### Плодност

Флуконазолот немаше дејство врз плодноста кај машките или женските стаорци (погледнете во точка 5.3)

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Не беа спроведени студии за испитување на дејствата на Дифлазон врз способноста за возење или ракување со машини. Пациентите треба да се предупредат за можната појава на зашеметеност или грчеви (погледнете во точка 4.8) додека го земаат Дифлазон и да се советуваат да не возат или ракуваат со машини доколку се појават некои од овие симптоми.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Збирен извештај за безбедносниот профил на лекот

Реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) се пријавени во асоцијација со терапијата со флуконазол (погледнете во точка 4.4).

Најчесто ( $>1/10$ ) забележани несакани дејства се: главоболка, абдоминална болка, дијареа, гадење, повраќање, покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крвта и исип.

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со флуконазол се класифицирани во следните групи по редослед на честота: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $<1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $<1/1,000$ ), многу ретки ( $<1/10,000$ ), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

| Група на органски системи              | Чести      | Помалку чести                                              | Ретки                                                       | Непознати |
|----------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем  |            | анемија                                                    | агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија, неутропенија |           |
| Нарушувања на имунолошкиот систем      |            |                                                            | анафилакса                                                  |           |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната |            | намален апетит                                             | хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, хипокалемија   |           |
| Психијатриски нарушувања               |            | поспаност, несоница                                        |                                                             |           |
| Нарушувања на нервниот систем          | главоболка | напади, парестезија, зашеметеност, нарушено сетило за вкус | тремор                                                      |           |
| Нарушувања на увото и ушниот лавиринт  |            | Вертиго                                                    |                                                             |           |
| Кардијални                             |            |                                                            | <i>Torsades de pointes</i>                                  |           |



|                                                             |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| нарушувања                                                  |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     | (погледнете во точка 4.4), пролонгација на QT интервалот (погледнете во точка 4.4)                                                                                                                                                                     |                                                                |
| Гастроинтестинални нарушувања                               | абдоминална болка, повраќање, дијареа, гадење                                                                                                                                           | констипација, диспепсија, флатуленција, сува уста                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |
| Хепатобилијарни нарушувања                                  | покачена аланин аминотрансфераза (погледнете во точка 4.4), покачена аспартат аминотрансфераза (погледнете во точка 4.4), покачена алкална фосфатаза во крвта (погледнете во точка 4.4) | холестаза (погледнете во точка 4.4), жолтица (погледнете во точка 4.4), покачен билирубин (погледнете во точка 4.4)                 | хепатална слабост (погледнете во точка 4.4), хепатоцелуларна некроза (погледнете во точка 4.4), хепатитис (погледнете во точка 4.4), хепатоцелуларно оштетување (погледнете во точка 4.4)                                                              |                                                                |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво                     | исип (погледнете во точка 4.4)                                                                                                                                                          | масивна реакција од употреба на лекот * (погледнете во точка 4.4), уртикарија (погледнете во точка 4.4), пруритус, зголемено потење | токсична епидермална некролиза (погледнете во точка 4.4), Stevens-Johnson синдром (погледнете во точка 4.4), акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (погледнете во точка 4.4), ексфолијативен дерматитис, ангиоедем, едем на лицето, алопеција | Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) |
| Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво |                                                                                                                                                                                         | Мијалгија                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |
| Општи нарушувања и состојби на местото на администрација    |                                                                                                                                                                                         | замор, малаксаност, астенија, покачена телесна температура                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |

\* вклучително фиксни ерупции од лекот

#### Педијатриска популација

Текот и инциденцата на несакани дејства и лабораториските абнормалности забележани за време на педијатриските клинички студии, освен гениталната кандидијаза како индикација, се компарабилни со оние забележани кај возрасните.



### **Пријавување на несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## **4.9 Предозирање**

### Симптоми

Постојат извештаи за предозирање со флуконазол; истовремено беа забележани халуцинации и параноидно однесување.

### Третман

Доколку дојде до предозирање, потребно е да се превземе симптоматски третман (со супортивни мерки и гастрична лаважа ако е потребно).

Флуконазолот во голем дел се излачува во урината; форсираната диуреза веројатно ќе ја зголеми стапката на елиминација. Три часовната хемодијализа го намалува нивото во плазмата за приближно 50%.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамика**

Фармакотерапевтска група: Антимикотици за системска употреба, триазолни и тетразолни деривати, АТС код: J02AC01.

### Механизам на дејство

Флуконазолот е триазолен антифунгален лек. Неговиот примарен механизам на дејство е инхибиција на фунгалната цитохром Р-450 посредувана 14 алфа-ланостерол деметилација, важен чекор во фунгалната биосинтеза на ергостерол. Акумулацијата на 14 алфа-метил стероли соодветствува со последователниот губиток на ергостерол во мембраната на фунгалната клетка и може да е одговорна за антифунгалното дејство на флуконазолот. Беше утврдено дека флуконазолот е повеќе селективен за фунгалните цитохром Р-450 ензими отколку за различни цитохром Р-450 ензимски системи кај цицачите.

Беше утврдено дека флуконазолот во доза од 50 mg дневно даван до 28 дена нема дејство врз концентрацијата на тестостерон во плазмата кај мажите или концентрацијата на стероидни хормони кај жените во репродуктивна возраст. Флуконазолот во доза од 200 mg до 400 mg дневно нема клинички сигнификантно дејство врз нивоата на ендогените стероидни хормони или на АСТН-стимулираниот одговор кај здрави машки волонтери. Студиите за интеракција со антипирин покажуваат дека еднократните или повеќекратните дози на флуконазол од 50 mg немаат влијание врз неговиот метаболизам.

### Осетливост *in vitro*

*In vitro*, флуконазолот има антифунгално дејство против повеќето клинички чести видови на *Candida* (вклучувајќи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ја намали осетливоста на флуконазол, додека *C. krusei* и *C. dubliniensis* се резистентни на флуконазол. MIC и епидемиолошките гранични вредности (ECOFF) за флуконазол за *C. guilliermondii* се повисоки отколку за *C. albicans*.



Исто така, флуконазолот има *in vitro* активност против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* како и ендемските габички *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### PK/PD однос

Во студиите со животни, постои поврзаност помеѓу вредностите на минимална инхибиторна концентрација (MIC) и ефикасноста против експерименталните микози предизвикани од *Candida* spp. При клиничките студии, постои приближно 1:1 линеарна врска помеѓу AUC и дозата на флуконазол. Исто така, постои директна но некомплетна врска помеѓу AUC или дозата и успешниот клинички одговор на третманот на оралната кандидијаза и во помал степен на кандидемијата. Слично на тоа, излекувањето е помалку веројатно за инфекции предизвикани од видови со повисоки MIC вредности за флуконазол.

#### Механизам(и) на резистенција

*Candida* spp имаат развиено бројни механизми на резистенција на азолните антифунгални лекови. Познато е дека соевите на габи кај кои се развиени еден или повеќе од овие механизми на резистенција имаат високи минимални инхибиторни концентрации (MIC) за флуконазол, што негативно влијае на ефикасноста *in vivo* и клинички.

Кај вообичаено осетливи соеви на *Candida*, најчест механизам на резистентност кој се развива ги вклучува целните ензими на азоли, кои се одговорни за бисинтеза на ергостерол. Резистентноста може да е предизвикана од мутација, зголемено создавање на ензим, механизми на ефлукс на лекот, или развој на компензаторни патишта.

Постојат извештаи за суперинфекции со *Candida* видовите освен со *C. albicans*, кои се често со наследна намалена осетливост (*C. glabrata*) или отпорност на флуконазол (како *C. krusei*, *C. auris*). При вакви инфекции може да има потреба од алтернативна антифунгална терапија. Механизмите на отпорност не се комплетно разјаснети кај некои суштински отпорни видови (*C. krusei*) или видови на *Candida* кои се појавуваат (*C. auris*).

#### EUCAST Критични точки

Врз основа на анализите на фармакокинетските/фармакодинамските (PK/PD) податоци, осетливоста *in vitro* и клиничкиот одговор, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ги одреди критичните точки за флуконазол за *Candida* видовите (EUCAST Fluconazole rational document (2020)-version 3), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, верзија 10.0, валидна од 2020-02-04). Тие беа поделени во критични точки кои не се поврзани со видот, одредени претежно врз основа на PK/PD податоците и не зависат од MIC дистрибуциите на специфичните видови и критични точки за оние видови најчесто поврзани со инфекции кај луѓето. Овие критични точки се дадени во долната табела:

| Антифунгален лек | Критични точки поврзани со видот (S≤/R>) |                             |                         |                       |                             |                           | Критични точки кои не се поврзани со видот <sup>A</sup> S≤/R> |
|------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                  | <i>Candida albicans</i>                  | <i>Candida dubliniensis</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                               |
| Флуконазол       | 2/4                                      | 2/4                         | 0.001*/2/6              | —                     | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                           |

S – Осетливи, R – Резистентни

A – Критичните точки кои не се поврзани со видот беа утврдени претежно врз основа на PK/PD податоците и не зависат од MIC дистрибуциите за посебни видови. Тие се употребуваат само кај организми кои немаат специфични критични точки.

-- -- Не се препорачува тестирање на осетливоста затоа што видот е слаба цел за терапија со лекот.

\* = Целата *C. glabrata* е во I категорија. MIC за *C. glabrata* треба да се интерпретира како резистентен кога е над 16 mg/L. Осетлива категорија ( $\leq 0,001$  mg/L) е само да се избегне поглешна класификација од "I" соеви како "S" соеви. I - Осетливи, зголемена експозиција: микроорганизам е категоризиран како Осетлив, зголемена експозиција кога постои голема веројатност за терапевтски успех затоа што експозицијата на лекот се зголемува со прилагодување на дозирањето или на неговата концентрација на местото на инфекција.

## 5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетските својства на флуконазол се слични по интравенска или перорална администрација.

### Апсорпција

По перорална администрација, флуконазолот добро се апсорбира и нивото во плазмата (и системската биорасположивост) е за 90% поголемо од нивото кое се постигнува по интравенска администрација. Храната нема влијание врз пероралната апсорпција. Максимални концентрации во плазмата на гладно се јавуваат помеѓу 0,5 и 1,5 часа по дозата. Плазма концентрациите се пропорционални со дозата. 90% од рамнотежните (steady-state) нивоа се постигнуваат до 4–5 ден со повеќекратно еднаш дневно дозирање. Администрацијата на доза на оптоварување (на 1-виот ден) два пати поголема од вообичаената дневна доза овозможува нивото во плазмата да стане приближно 90% од рамнотежните нивоа до 2-риот ден.

### Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е во корелација со вкупната телесна течност. Врзувањето со плазма протеините е ниско (11–12%).

Флуконазолот постигнува добра пенетрација во сите телесни течности кои беа иситувани. Нивото на флуконазол во плунката и спутумот се слични со оние во плазмата. Кај пациентите со фунгален менингитис, нивото на флуконазолот во CSF е приближно 80% од соодветното ниво во плазмата.

Високи концентрации на флуконазол во кожата, повисоки од серумските концентрации, се постигнуваат во стратум корнеум, епидермис-дермис и во потните жлезди. Флуконазолот се акумулира во стратум корнеум. Во доза од 50 mg еднаш дневно, концентрацијата на флуконазол по 12 дена беше 73  $\mu\text{g/g}$ ; 7 дена по прекин на терапијата, концентрацијата сеуште беше 5,8  $\mu\text{g/g}$ . Во доза од 150 mg еднаш неделно, концентрацијата на флуконазол во стратум корнеум на 7-миот ден беше 23,4  $\mu\text{g/g}$  и 7 дена по втората доза, се уште беше 7,1  $\mu\text{g/g}$ .

Концентрацијата на флуконазол во ноктите по 4 месеци и дозирање од 150 mg еднаш неделно беше 4,05  $\mu\text{g/g}$  кај здрави и 1,8  $\mu\text{g/g}$  кај заболени нокти; флуконазолот се уште можеше да се измери во примероците од нокти, 6 месеци по прекин на терапијата.

### Биотрансформација

Флуконазолот се метаболизира само до мал степен. Од дозата обележана со радиоактивен изотоп, само 11% се излачува во променета форма во урината. Флуконазолот е умерен инхибитор на изоензимите CYP2C9 и CYP3A4 (погледнете во точка 4.5). Флуконазолот е силен инхибитор и на изоензимот CYP2C19.

### Екскреција

Полу-животот на елиминација на флуконазолот од плазмата е приближно 30 часа. Главниот пат на екскреција е ренален, со приближно 80% од администрираната доза која се наоѓа во урината



како непроменет лек. Клиренсот на флуконазолот е пропорционален со креатинин клиренсот. Нема докази за постоење на метаболити во циркулацијата.

Долгиот полу-живот на елиминација од плазмата овозможува терапија со еднакратна доза кај вагинална кандидијаза и еднаш неделно дозирање кај другите индикации.

#### Фармакокинетика кај ренални нарушувања

Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција ( $GFR < 20 \text{ ml/min}$ ), полу-животот се зголеми од 30 на 98 часа. Како последица на тоа, потребно е намалување на дозата. Флуконазолот се отстранува со хемодијализа и во помал степен со перитонеална дијализа. По хемодијализа од 3 часа, приближно 50% од флуконазолот се елиминира од крвта.

#### Фармакокинетика за време на доење

Една фармакокинетска студија кај десет жени во период на доење, кои привремено или целосно прекинале со доењето на нивните новороденчиња, евалуираните концентрации во плазмата на флуконазол и во мајчиното млеко во период од 48 часа последователно од единечна доза од 150 mg флуконазол. Флуконазол беше забележан во мајчиното млеко во средни концентрации од приближно 98% од оние во плазмата кај мајката. Просечната максимална концентрација во мајчиното млеко беше 2,61 mg/L 5,2 часа по дозирање. Проценетата дневна доза на флуконазол кај новороденче венесена преку мајчиното млеко (со претпоставка на просечен внес на млеко од 150 ml/kg/дневно) базирано на просечна максимална концентрација е 0,39 mg/kg/дневно, што е приближно од 40% од препорачаната неонатална доза ( $< 2$  недели возраст) или 13% од препорачаната доза за новороденчиња за кандидијаза на мукозите.

#### Фармакокинетика кај деца

Беа испитувани фармакокинетски податоци за 113 педијатриски пациенти од 5 студии; 2 студии со еднакратна доза, 2 студии со повеќекратно дозирање и студија кај предвремено родени новороденчиња. Податоците од една студија не можеа да се интерпретираат поради промени во начинот на формулирање во текот на студијата. Дополнителни податоци беа достапни од студија во која лекот бил администриран со поголема претпазливост.

По администрација на 2–8 mg/kg флуконазол кај деца на возраст од 9 месеци до 15 години, беше утврдена AUC вредност од околу 38  $\mu\text{g h/ml}$  на 1 mg/kg дозни единици. Просечниот полу-живот на елиминација на флуконазолот од плазмата варираше помеѓу 15 и 18 часа и волуменот на дистрибуција беше приближно 880 ml/kg по повеќекратно дозирање. Повисок полу-живот на елиминација на флуконазолот од плазмата од приближно 24 часа беше забележан по еднакратна доза. Ова е споредливо со полу-животот на елиминација на флуконазолот по еднакратна администрација на 3 mg/kg i.v. кај деца на возраст од 11 дена до 11 месеци. Волуменот на дистрибуција кај оваа возрасна група беше приближно 950 ml/kg.

Икуството со флуконазол кај новороденчињата е ограничено само на фармакокинетски студии кај предвремено родени новороденчиња. Просечната возраст при првата доза беше 24 часа (во опсег од 9–36 часа) и просечната родилна тежина беше 0,9 kg (во опсег од 0,75–1,10 kg) за 12 предвремено родени новороденчиња со просечна гестација од околу 28 недели. 7 пациенти го завршија протоколот; беа администрирани максимално 5 интравенски инфузии од 6 mg/kg флуконазол на секои 72 часа. Просечниот полу-живот (часа) беше 74 (во опсег од 44–185) на 1-виот ден, што со време се намали на просечно 53 (во опсег од 30–131) на 7-миот ден и 47 (во опсег од 27–68) на 13-тиот ден. AUC вредноста ( $\mu\text{g h/ml}$ ) беше 271 (во опсег од 173–385) на 1-виот ден, се зголеми на просечно 490 (во опсег од 292–734) на 7-миот ден и се намали со просек од 360 (во опсег од 167–566) на 13-тиот ден. Волуменот на дистрибуција (ml/kg) беше 1183 (во опсег од 1070–1470) на 1-виот ден и со време се зголеми на просечно 1184 (во опсег од 510–2130) на 7-миот ден и 1328 (во опсег од 1040–1680) на 13-тиот ден.

#### Фармакокинетика кај постари лица

Фармакокинетска студија беше спроведена кај 22 лица на возраст од 65 години или постари кои примаа еднакратна перорална доза на флуконазол од 50 mg. Десет од овие пациенти



истовремено примаа и диуретици. Вредноста за  $C_{\max}$  беше 1,54  $\mu\text{g/ml}$  и беше достигната 1,3 часа по дозата. Просечната AUC вредност беше  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g h/ml}$  и просечниот терминален полу-живот беше 46,2 часа. Овие вредности на фармакокинетските параметри се повисоки отколку аналогните вредности забележани кај нормални здрави машки волонтери. Истовремената администрација на диуретици не ги промени значајно AUC или  $C_{\max}$ . Дополнително на тоа, креатинин клиренсот (74 ml/min), процентот на лек пронајден непроменет во урината (0–24 часа, 22%) и проценките за реналниот клиренс на флуконазол (0,124 ml/min/kg) кај постарите беа претежно пониски од оние кај здрави млади волонтери. На тој начин, се чини дека промената на диспозицијата на флуконазолот кај постарите е поврзана со намалената ренална функција кај оваа група.

### 5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Дејства при неклиничките студии беа забележани само при изложувања кои се смета дека доволно ја надминуваат изложеноста кај луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

#### Канцерогенеза

Не беа утврдени докази за канцероген потенцијал на флуконазолот кај глувци и стаорци третирани во тек на 24 месеци со дози од 2,5, 5 или 10 mg/kg/дневно (приближно 2–7 пати повеќе од препорачаната доза кај луѓето). Кај машките стаорци третирани со 5 и 10 mg/kg дневно беше утврдена зголемена инциденца на хепатоцелуларни аденоми.

#### Мутагенеза

Флуконазол, со или без метаболна активација, беше негативен на тестовите за мутагеност кај 4 соеви на *Salmonella typhimurium*, и при лимфом кај глувци L5178Y систем. Цитогенетските студии *in vivo* (клетките на коскената срцевина кај глувци, последователно на перорална администрација на флуконазол) и *in vitro* (човечки лимфоцити изложени на флуконазол во дози од 1000  $\mu\text{g/ml}$ ) не покажаа доказ за хромозомални мутации.

#### Репродуктивна токсичност

Флуконазолот немаше влијание врз плодноста кај машките и женските стаорци третирани перорално со дневни дози од 5, 10 или 20 mg/kg или со парентерални дози од 5, 25 или 75 mg/kg.

Не беа забележани дејства на фетусот при дози од 5 или 10 mg/kg; зголемувања на анатомски промени кај фетусот (зголемен број на ребра, дилатација на реналниот пелвис) и одложувања во осификацијата беа забележани при дози од 25 и 50 mg/kg и повисоки. При дози во опсег од 80 mg/kg до 320 mg/kg, ембриолеталноста кај стаорците беше зголемена и феталните абнормалности вклучија абнормална осификација на ребрата, расцеп на непцето и абнормална краниофацијална осификација.

Почетокот на породувањето беше малку одложен при перорални дози од 20 mg/kg и беше забележано отежнато породување и одложување на породувањето кај неколку жени при дози од 20 mg/kg и 40 mg/kg интравенски. Пореметувањата во породувањето се одразија со благо зголемување на бројот на мртвородени кај глувци и стаорци и намалување на неонаталното преживување при овие новои дози. Овие дејства врз породувањето се во согласност со намалувачкото својство на естрогените хормони специфични за видот предизвикано од високи дози на флуконазол. Таква хормонска промена не беше забележана кај жени третирани со флуконазол (погледнете во точка 5.1).

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на експииенси



*Јадро на капсулата:*

лактоза монохидрат  
пченкарен скроб  
колоидна безводна силика (E551)  
натриум лаурилсулфат  
магнезиум стеарат (E572)

*Обвивка на капсулите од 50 mg:*

желатин (E441)  
титаниум диоксид (E171)  
сина боја V (E131)

*Обвивка на капсулите од 150 mg:*

желатин (E441)  
титаниум диоксид (E171)  
сина боја V (E131)

## **6.2 Инкомпатибилности**

Не е применливо.

## **6.3 Рок на употреба**

5 години.

## **6.4 Начин на чување**

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

## **6.5 Пакување**

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 7 тврди капсули од 50 mg (1 блистер со 7 капсули), во кутија.

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 1 тврда капсула од 150 mg (1 блистер со 1 капсула), во кутија.

## **6.6 Упатство за употреба**

Без посебни барања.

## **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

50 mg тврди капсули:

1 x 7: 15-3817/14

150 mg тврди капсули:

1 x 1: 15-3518/14



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Датум на првото решение: 24.08.1999

Датум на последната обнова: 10.11.2014

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

9/2024

