



ספטמבר 2019

פייזר פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכונים בעלון לרופא של התכשיר **Diflucan 50mg/5ml**:
קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט, הדגשה משמעה החמרה.

Powder for suspension

צורת מינון:

1 ml of reconstituted suspension contains 10 mg fluconazole

הרכב וחוזק:

התוויה:

Fluconazole is indicated in the following fungal infections.

Fluconazole is indicated in adults for the treatment of:

- Cryptococcal meningitis.
- Coccidioidomycosis.
- Invasive candidiasis.
- Mucosal candidiasis including oropharyngeal, oesophageal candidiasis, candiduria and chronic mucocutaneous candidiasis.
- Chronic oral atrophic candidiasis (denture sore mouth) if dental hygiene or topical treatment are insufficient.
- Vaginal candidiasis, acute or recurrent; when local therapy is not appropriate.
- *Candidal balanitis* when local therapy is not appropriate.
- Dermatomycosis including *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* and dermal *candida* infections when systemic therapy is indicated.
- *Tinea unguinum (onychomycosis)* when other agents are not considered appropriate.

Fluconazole is indicated in adults for the prophylaxis of:

- Relapse of cryptococcal meningitis in patients with high risk of recurrence.
- Relapse of oropharyngeal or oesophageal candidiasis in patients infected with HIV who are at high risk of experiencing relapse.
- To reduce the incidence of recurrent vaginal candidiasis (4 or more episodes a year).
- Prophylaxis of candidal infections in patients with prolonged neutropenia (such as patients with haematological malignancies receiving chemotherapy or patients receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation).

Fluconazole is indicated in term newborn infants, infants, toddlers, children, and adolescents aged from 0 to 17 years old:

Fluconazole is used for the treatment of mucosal candidiasis (oropharyngeal, oesophageal), invasive candidiasis and cryptococcal meningitis and the prophylaxis of candidal infections in immunocompromised patients. Fluconazole can be used as maintenance therapy to prevent relapse of cryptococcal meningitis in children with high risk of reoccurrence.

Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known; however, once these results become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungals.

להלן ההחמרות בעלון לרופא:

Special warnings and precautions for use

Cryptococcosis

The evidence for efficacy of fluconazole in the treatment of cryptococcosis of other sites (e.g. pulmonary and cutaneous cryptococcosis) is limited, which prevents dosing recommendations.

...

Adrenal insufficiency

Ketoconazole is known to cause adrenal insufficiency, and this could also although rarely seen be applicable to fluconazole. Adrenal insufficiency relating to concomitant treatment with prednisone see section 4.5 **'The effect of fluconazole on other medicinal products'**.

Hepatobiliary system

...

Patients who develop abnormal liver function tests during fluconazole therapy **must be monitored closely** for the development of more serious hepatic injury.

The patient should be informed of suggestive symptoms of serious hepatic effect (important asthenia, anorexia, persistent nausea, vomiting and jaundice). Treatment of fluconazole should be **immediately discontinued and the patient should consult a physician.**

Cardiovascular system

...

Patients with hypokalemia and advanced cardiac failure are at an increased risk for the occurrence of life threatening ventricular arrhythmias and *torsades de pointes*.

...

Coadministration of other medicinal products known to prolong the QT interval and which are metabolised via the cytochrome P450 (CYP) 3A4 are contraindicated.

Halofantrine

Halofantrine has been shown to prolong QTc interval at the recommended therapeutic dose and is a substrate of CYP3A4. The concomitant use of fluconazole and halofantrine is therefore not recommended.

...

Cytochrome P450

Fluconazole is a moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor. Fluconazole is also a strong inhibitor of CYP2C19. Fluconazole treated patients who are concomitantly treated with medicinal products with a narrow therapeutic window metabolised through CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4, **should be monitored.**

...

Excipients

Diflucan powder for oral suspension contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose/galactose malabsorption and sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine. Doses of 10 ml contain 5.5 g or more of sugar. This should be taken into account in patients with diabetes mellitus. The medicinal product may be harmful to teeth if used for periods of longer than 2 weeks.

Diflucan powder for oral suspension contains sodium benzoate...

Sodium benzoate may increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in newborn babies (up to 4 weeks old).

...

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use of the following other medicinal products cannot be recommended:

Halofantrine: Fluconazole can increase halofantrine plasma concentration due to an inhibitory effect on CYP3A4. Concomitant use of fluconazole and halofantrine has the potential to increase the risk of cardiotoxicity (prolonged QT interval, *torsades de pointes*) and consequently sudden heart death. This combination should be avoided.

Concomitant use that should be used with caution:

Amiodarone: Concomitant administration of fluconazole with amiodarone may increase QT prolongation. Caution must be exercised if the concomitant use of fluconazole and amiodarone is necessary, notably with high dose fluconazole (800 mg).

The effect of fluconazole on other medicinal products

Fluconazole is a moderate inhibitor of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes 2C9 and 3A4. Fluconazole is also a strong inhibitor of the isozyme CYP2C19. In addition to the observed/documented interactions mentioned below, there is a risk of increased plasma concentration of other compounds metabolised by CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 coadministered with fluconazole. Therefore, caution should be exercised when using these combinations and the patients should be carefully monitored. The enzyme inhibiting effect of fluconazole persists 4-5 days after discontinuation of fluconazole treatment due to the long half-life of fluconazole.

...

Anticoagulants: ... In patients receiving coumarin-type or indanedione anticoagulants concurrently with fluconazole the prothrombin time should be carefully monitored. Dose adjustment of the anticoagulant may be necessary.

...

Fentanyl: One fatal case of fentanyl intoxication due to possible fentanyl fluconazole interaction was reported. Furthermore, it was shown in healthy volunteers that fluconazole delayed the elimination of fentanyl significantly. Elevated fentanyl concentration may lead to respiratory depression. Patients should be monitored closely for the potential risk of respiratory depression. Dosage adjustment of fentanyl may be necessary.

...

Olaparib: Moderate inhibitors of CYP3A4 such as fluconazole increase olaparib plasma concentrations; concomitant use is not recommended. If the combination cannot be avoided, limit the dose of olaparib to 200 mg twice daily.

Immunosuppressors (i.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus and tacrolimus):

...

Everolimus: Although not studied *in vivo* or *in vitro*, fluconazole may increase serum concentrations of everolimus through inhibition of CYP3A4.

...

Rifabutin: Fluconazole increases serum concentrations of rifabutin, leading to increase in the AUC of rifabutin up to 80%. There have been reports of uveitis in patients to whom fluconazole and rifabutin were coadministered. In combination therapy, symptoms of rifabutin toxicity should be taken into consideration.

...

Tofacitinib: Exposure of tofacitinib is increased when tofacitinib is co-administered with medications that result in both moderate inhibition of CYP3A4 and strong inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole). Therefore, it is recommended to reduce tofacitinib dose to 5 mg once daily when it is combined with these drugs.

...

Ivacaftor: Co-administration with ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator, increased ivacaftor exposure by 3-fold and hydroxymethyl-ivacaftor (M1) exposure by 1.9-fold. A reduction of the ivacaftor dose to 150 mg once daily is recommended for patients taking concomitant moderate CYP3A inhibitors, such as fluconazole and erythromycin.

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

An observational study has suggested an increased risk of spontaneous abortion in women treated with fluconazole during the first trimester.

There have been reports of multiple congenital abnormalities (including brachycephalia, ears dysplasia, giant anterior fontanelle, femoral bowing and radio-humeral synostosis) in infants whose mothers were treated for at least three or more months with high doses (400-800 mg daily) of fluconazole for coccidioidomycosis. The relationship between fluconazole use and these events is unclear.

Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Fluconazole in standard doses and short-term treatments should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

...

Breast-feeding

Fluconazole passes into breast milk to reach concentrations similar to those in plasma. Breast-feeding may be maintained after a single dose of 150 mg fluconazole. Breast-feeding is not recommended after repeated use or after high dose fluconazole. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for fluconazole and any potential adverse effects on the breast-fed child from fluconazole or from the underlying maternal condition.

Effects on ability to drive and use machines

...

Patients should be warned about the potential for dizziness or seizures while taking fluconazole and should be advised not to drive or operate machines if any of these symptoms occur.

Undesirable effects

Blood and the lymphatic system disorders: Uncommon: Anaemia

Metabolism and nutrition disorders: Uncommon: Decreased appetite

Gastrointestinal disorders: Uncommon: Constipation...

Skin and subcutaneous tissue disorders: Not Known: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

העלון לרופא עודכן בסעיפים הבאים:

Therapeutic indications

Posology and method of administration

Special warnings and precautions for use

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fertility, pregnancy and lactation

Pharmacokinetic properties

להלן ההחמרות בעלון לצרכן:

לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לפלוקונאזול, לתרופות אחרות שנטלת לטיפול בזיהומים פטרייתיים או לכל אחד ממרכיבי התרופה (מפורט בסעיף 6). **הסימפטומים עלולים לכלול גירוד, אדמומיות של העור או קושי בנשימה.**
- אתה נוטל אסטמיזול, טרפנדין (אנטיהיסטמינים לטיפול באלרגיה)
- ...

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בדיפלוקאן, ספר לרופא אם:

- יש לך בעיות בכבד או בכליות
- הנך סובל ממחלת לב, **כולל בעיות בקצב הלב**
- יש לך רמות לא תקינות של אשלגן, סידן או מגנזיום בדם
- הנך מפתח תגובות עור חמורות (גירוד, אדמומיות של העור או קושי בנשימה)
- הנך מפתח תסמינים של 'תת פעילות בלוטת יותרת הכליה' במצב זה בלוטות יותרת הכליה לא מייצרות כמות מספקת של הורמונים כגון קורטיזול (עייפות כרונית או ארוכת טווח, חולשת שרירים, אובדן תאבון, ירידה במשקל, כאב בטן)

תרופות אחרות ודיפלוקאן

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

...

יש תרופות מסוימות אשר יכולות להגיב עם דיפלוקאן. וודא כי הרופא שלך יודע אם אתה נוטל אחת מהתרופות הבאות:

- אמיטריפטילין, **נורטריפטילין** (לטיפול בדיכאון)
- תרופות מדללות דם למניעת קרישי דם (**וורפרין** או תרופות דומות)
- בנזודיאזפנים (**מידאזולם, טריאזולם** או תרופות דומות) משמשות לעזור לך לישון או לחרדה
- ניפדיפין, ישראלדיפין, אמלודיפין, **ורפמיל**, פלודיפין ולוסרטן (לטיפול ביתר לחץ דם)
- אולפריב** (לטיפול בסרטן השחלות)
- ציקלוספורין, אברולימוס, סירולימוס, טקרולימוס (למניעת דחיית השתלת איברים)
- סטינינים (אטורבסטטין, סימבסטטין, **פלובסטטין** או תרופות דומות) להפחתת רמות כולסטרול גבוהות
- סלקוקסיב, **פלורביפרופן**, נפרוקסן, איבופרופן, **לורנוקסיקאם, מלוקסיקאם**, דיקלופנאק (נוגדי דלקת לא סטרואידיים (NSAID))
- גלולות למניעת הריון**
- תרופות נגד סכרת כגון **כלורפרופאמיד**, גליבנקלמיד, גליפיזיד או טולבוטאמיד
- טופסיטיניב (לטיפול בדלקת מפרקים שגרנית)
- איווקפטור (לטיפול בסיסטיק פיברוזיס)
- אמידארון** (לטיפול בהפרעות קצב בלב)
- ...

נהיגה ושימוש במכונית

השימוש בתרופה זו עלול לגרום לפעמים לסחרחורת או **לפרכוסים** ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב ובהפעלת מכונות.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

תרופה מכילה סוכרוז, **נתרן בנזואט ונתרן (מלח)**

- אם הנך סובל מאי סבילות לסוכרים מסוימים או אם הנך סוכרתי, צור קשר עם הרופא שלך לפני נטילת תרופה זו.
- בשימוש מעל שבועיים, התרופה עלולה להזיק לשיניים.
- נתרן בנזואט עשוי להגביר סיכויי לצהבת (הצהבה של העור והעיניים) (עד גיל 4 שבועות).

כיצד תשתמש בתרופה?

...

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר

אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. יתכן כי נטילת מינון יתר תגרום להרגשה לא טובה.

סימפטומים של מנת יתר עלולים לכלול: שמיעה, ראייה או הרגשה של דברים שאינם קיימים במציאות, כולל מחשבות לא מציאותיות (הזיות והתנהגות פראנואידית). יתכן ותצטרך טיפול במצבים אלו.

תופעות לוואי

חלק מהאנשים מפתחים **תגובות אלרגיות** אולם תגובות אלרגיות חמורות הן נדירות. אם אתה מפתח תופעת לוואי כלשהי פנה לרופא או לרוקח שלך. זה כולל כל תופעת לוואי שלא מצוינת בעלון זה.

יש לפנות מיד לרופא במקרה של:

- קשיי נשימה, צפופים פתאומיים או לחץ בחזה.
- נפיחות של העפעפיים, הפנים או השפתיים.
- גירוד בכל הגוף, אדמומיות בעור או אזורים אדומים מגרדים
- פריחה בעור
- תגובות עור חמורות, כגון פריחה הגורמת לשלפוחיות (עלול להשפיע על הפה והלשון)

התרופה עלולה להשפיע על הכבד שלך. תסמינים של בעיות בכבד כוללים:

- אובדן תיאבון
- ...

במידה ואתה חש באחד מתסמינים אלו, הפסק את השימוש בתרופה ופנה מיד לרופא שלך.

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב- עד 1 מתוך 10 אנשים) כוללות:

- עליה ברמת אנזימי הכבד בדם
- ...

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב- עד 1 מתוך 100 אנשים) כוללות:

- ירידה במספר תאי דם האדומים אשר עלולה לגרום לעור חיוור, לחולשה או קשיי נשימה;
- ירידה בתיאבון
- נדודי שינה, הרגשת נמנום
- פרכוסים, סחרחורת, תחושת סחרור, תחושת עקצוץ, דקירה או חוסר תחושה, שינויים בחוש הטעם; עצירות, קשיי עיכול, נפיחות, יובש בפה
- כאבי שרירים
- פגיעה בכבד והצהבת העור או העיניים (צהבת)
- תפיחות בעור, שלפוחיות בעור (חרלת), גירוד, הזעה מוגברת
- עייפות, תחושה כללית של מחלה, חום

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב- עד 1 מתוך 1000 אנשים) כוללות:

- ירידה במספר תאי הדם הלבנים אשר עוזרים להתמודד עם זיהומים ובמספר תאי דם אחרים אשר עוזרים להפסיק דימומים
- שינוי צבע העור לאדמדם או סגלגל, עלול להיגרם מכמות טסיות נמוכה ושינויים אחרים בתאי הדם
- שינויים כימיים בדם (רמות גבוהות של כולסטרול, שומנים בדם)
- רמות נמוכות של אשלגן בדם
- רעידות
- אק"ג (ECG) לא תקין, שינויים בקצב הלב
- אי ספיקת כבד
- תגובות אלרגיות (לעיתים חמורות), הכוללות הופעת פריחה נרחבת עם שלפוחיות בעור וקילוף העור, תגובות עוריות חמורות, התנפחות של השפתיים או הפנים
- נשירת שיער

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

תופעת רגישות יתר עם פריחה עורית, חום גבוה, בלוטות נפוחות, עליה בסוג של תאי דם לבנים (אאוזינופיליה) ודלקת של איברים פנימיים (כבד, ריאות, לב, כליות והמעי הגס) (DRESS)

העלון לצרכן עודכן בסעיפים הבאים:

- למה מיועדת התרופה
- לפני שימוש בתרופה
- כיצד תשתמש בתרופה
- תופעות לוואי

העלונים לרופא ולצרכן המעודכנים נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזר פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
גילי קבשה
רוקחת ממונה