

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДИФЛЮЗОЛ®
(DIFLUZOL®)

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу, у перерахуванні на 100 % речовину 150 мг;

допоміжні речовини: кальцію стеарат, натріюкрохмальгліколят (тип А).

Лікарська форма. Капсули.

Тверді желатинові капсули № 1, корпус бірюзового кольору, кришка зеленого кольору.

Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору, без запаху.

Назва та місцезнаходження виробника.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

Флуконазол – представник класу триазольних протигрибкових засобів, потужний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітині грибів.

Початок купірування симптомів після застосування 150 мг флуконазолу у вигляді разової дози від 1 години до 9 діб – у середньому 1 доба.

Можливі випадки суперінфекції, викликані видами *Candida*, іншими, крім *C. albicans*, які мають природну нечутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

Флуконазол є високоспецифічним до цитохром Р450 залежних фунгальних ферментів.

Після застосування внутрішньо флуконазол добре всмоктується. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при застосуванні внутрішньо. Концентрація у плазмі крові досягає максимального значення через 0,5-1,5 години після прийому препарату натщесерце. Зв'язується з білками плазми крові на 11-12 %. Період напіввиведення становить приблизно 30 годин. Біодоступність після прийому внутрішньо перевищує 90 %.

Флуконазол добре проникає у всі рідини організму. У роговому шарі, епідермісі, дермі і потовій рідині досягаються концентрації, що перевищують сироваткові; флуконазол накопичується у роговому шарі.

Виводиться здебільшого нирками; приблизно 80 % дози, що була застосована, виявляють у сечі у незміненому вигляді. Кліренс препарату пропорційний до кліренсу креатиніну.

Показання для застосування.

Вагінальні кандидози у пацієток, які були попередньо діагностовані (або виявляються епізодично) лікарем.

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до флуконазолу та до допоміжних речовин або до інших азольних речовин, близьких до нього за своєю хімічною структурою. Одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються ензимами СYP3A4 (астемізол, пімозид, хінідин, терфенадин, цизаприд).

Належні заходи безпеки при застосуванні.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу може супроводжуватися токсичними ураженнями печінки, у тому числі з летальним наслідком (в основному вони спостерігаються у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями).

У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із застосуванням флуконазолу, не відзначено їх явної залежності від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, оборотна, ознаки її зникають після припинення терапії. Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак більш тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко можуть зустрічатися ексфолювативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні великої кількості препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибовою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

У поодиноких випадках, як і для інших азолів, можливе виникнення анафілактичних реакцій.

Флуконазол впливає на подовження інтервалу QT, тому його слід призначати з обережністю пацієнтам з можливим виникненням аритмій: вроджений чи набутий подовжений інтервал QT, кардіоміопатія, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю, синусова брадикардія, симптоматична аритмія, одночасний прийом лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та не метаболізуються ензимами CYP3A4, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія.

Флуконазол слід призначати з обережністю пацієнтам з потенційною схильністю до аритмій. Пацієнтам із захворюванням печінки, серця та нирок необхідно проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Позитивна динаміка симптомів зазвичай розпочинається через 24 години. Однак повне їх зникнення може відбутися за кілька днів. Якщо протягом кількох днів у пацієнта не відбулося покращення, слід звернутися до лікаря.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися.

Можливі випадки вроджених вад у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше застосовують флуконазол у високих дозах (400-800 мг на добу) для лікування кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та прийомом флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу вагітним жінкам та жінкам репродуктивного віку без застосування адекватної контрацепції.

У період годування груддю застосування препарату не рекомендується.

Діти.

Інформації щодо застосування флуконазолу у разовій дозі 150 мг для лікування вагінального кандидозу у дітей недостатньо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досвід застосування флуконазолу свідчить про те, що погіршення здатності керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами, пов'язане з прийомом препарату, малоімовірно.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Для лікування вагінального кандидозу Дифлюзол® приймають одноразово у дозі 150 мг.

Пацієнти літнього віку.

Лікування із застосуванням разової дози 150 мг флуконазолу пацієнтам віком старше 60 років без нагляду лікаря не рекомендується.

Застосування хворим з нирковою недостатністю.

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному вигляді. При одноразовому прийомі флуконазолу хворим з початковим та помірним ступенями ниркової недостатності змінювати дозу не потрібно.

Кліренс креатиніну, мл/хв	Відсоток рекомендованої дози
□ 50	100 %
≤ 50	50 %
Хворі, які перебувають на регулярному діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

Передозування.

У поодиноких випадках при передозуванні флуконазолом можливе виникнення галюцинацій та параноїдальної поведінки. У випадку передозування рекомендується негайне промивання шлунка та симптоматичне лікування (у тому числі підтримуючі заходи).

Флуконазол виводиться з сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні ефекти.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, вертиго, судоми, тремор, порушення смаку, безсоння, сонливість, парестезія.

З боку травного тракту: біль у животі, діарея, метеоризм, диспепсія, нудота, блювання, сухість у роті, порушення травлення.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, свербіж шкіри, кропив'янка.

Метаболічні порушення: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

З боку гепатобілярної системи: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ), білірубину, печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярні ушкодження, холестаза, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, підвищена пітливість, ексфолюативний дерматит, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, висипання, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Інше: міалгія, слабкість, астенія, гарячка.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Наведені нижче взаємодії виникають при багаторазовому прийомі препарату та не відзначені при одноразовому застосуванні.

Пацієнтам, які одночасно застосовують інші лікарські засоби, слід проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Антикоагулянти. Можливі кровотечі (утворення гематом, кровотечі з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Необхідний ретельний контроль за протромбіновим часом у хворих, котрі застосовують кумаринові антикоагулянти.

Азитроміцин. Значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом та азитроміцином не відзначено.

Бензодіазепіни (короткої дії) Одночасне застосування з мідазоламом призводить до значного підвищення концентрації флуконазолу і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу у капсулах, порівняно з флуконазолом, який вводився внутрішньовенно. Якщо пацієнту, який отримує лікування флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити ретельний нагляд.

Цизаприд. При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду можливі випадки небажаних реакцій з боку серця, у тому числі і пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне призначення 200 мг флуконазолу 1 раз на добу і 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводить до значущого зростання концентрації цизаприду у плазмі крові і подовження інтервалуQT. Пацієнтам, які отримують флуконазол, призначення цизаприду протипоказано.

Циклоспорин. У пацієнтів після трансплантації нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшує концентрацію циклоспорину. Однак при багаторазовому застосуванні флуконазолу по 100 мг/добу зміни рівня циклоспорину у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку не відзначалися. При лікуванні флуконазолом рекомендується проводити моніторинг концентрації циклоспорину в крові.

Гідрохлоротіазид. Повторні дози гідрохлоротіазиду призводять до підвищення плазматичної концентрації флуконазолу. Але це не дає підстав коригувати дозовий режим пацієнтам, які супутньо застосовують діуретики. Однак слід пам'ятати про можливу взаємодію.

Пероральні контрацептиви. Прийом 50 мг флуконазолу суттєво не впливає на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігають збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %. При прийомі флуконазолу у дозі 300 мг 1 раз на тиждень AUC етинілестрадіолу і норетиндрону більша відповідно на 24 % і на 13 %. Малоімовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах має негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

Фенітоїн. Одночасне застосування флуконазолу і фенітоїну може супроводжуватися значним підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня. Якщо необхідне сумісне застосування двох препаратів, необхідний моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

Рифабутин. Одночасне застосування флуконазолу з рифабутином призводить до підвищення рівня рифабутину у сироватці крові, а також можливі випадки увеїту. Необхідний ретельний нагляд за хворими.

Рифампіцин. Одночасне застосування флуконазолу і рифампіцину призводить до зменшення AUC на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

Препарати сульфонілсечовини. Флуконазол подовжує період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду). Флуконазол і пероральні препарати сульфонілсечовини можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому слід враховувати можливий розвиток гіпоглікемії.

Такролімус. При взаємодії флуконазолу і такролімусу відбувається підвищення сироваткових рівнів останнього. Описані випадки підвищення нефротоксичності при їх одночасному застосуванні. Необхідний ретельний нагляд.

Терфенадин (при дозах флуконазолу 400 мг) Через розвиток серйозних серцевих аритмій щодо подовження QT-інтервалу у пацієнтів, які отримували похідні азолів одночасно з терфенадином, одночасне лікування терфенадином і дозами флуконазолу понад 400 мг протипоказано.

Теofilін. Застосування флуконазолу протягом 14 днів призводить до зниження кліренсу теофіліну з плазми крові. При появі симптомів передозування теофіліном терапію необхідно змінити належним чином.

Зидовудин. Одночасне застосування з флуконазолом призводить до підвищення концентрації зидовудину у плазмі крові. За хворими необхідний ретельний нагляд.

Астемізол. Застосування флуконазолу пацієнтам, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P450, може супроводжуватися підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами слід пильно спостерігати.

Еритроміцин. Еритроміцин підвищує концентрацію флуконазолу в плазмі крові.

Пімозид. Одночасне застосування флуконазолу з пімозидом може призвести до інгібування метаболізму останнього. Підвищення концентрації пімозиду в плазмі може привести до подовження інтервалуQT та рідким випадкам розвитку тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування цих препаратів протипоказане.

Амітриптилін. Флуконазол підвищує ефект амітриптиліну. При необхідності дозування амітриптиліну повинно бути скореговано.

Амфотерицин. Є дані про одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину на до-клінічному етапі, які свідчать про слабкий адитивний ефект при інфекціях, спричинених *C. albicans*, та антагонізм двох препаратів при інфекціях, спричинених *A. fumigatus*. Однак ці дані клінічно не підтверджені.

Карбамазепін. Флуконазол інгібує метаболізм карбамазепіну та збільшує його вміст у сироватці крові на 30 %, тому необхідна корекція дози останнього.

Целекоксиб. При одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг щоденно) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу збільшується на 68 % та 134 % відповідно. В окремих випадках є необхідність застосування половини дози целекоксибу.

Циклофосфамід. Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл. Флуконазол значно уповільнює виведення фентанілу. Підвищена концентрація фентанілу може призвести до пригнічення дихання та летального випадку.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. При одночасному застосуванні флуконазолу з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин) та CYP2C9 (флувастатин), підвищується ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У випадку необхідності супутньої терапії пацієнт має бути обстежений на наявність симптомів міопатії та рабдоміолізу, а також контролювати креатинінкіназу. У випадку наявності симптомів цих захворювань інгібітори ГМГ-КоА-редуктази слід відмінити.

Лосартан. Флуконазол інгібує метаболізм лосартану в його активний метаболіт. Необхідний постійний контроль за артеріальним тиском пацієнтів, що одночасно приймають флуконазол та лосартан.

Метадон. Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в сироватці крові. Можлива корекція дозування метадону.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). При одночасному застосуванні флуконазолу та флурбіпрофену спостерігається підвищення C_{max} та AUC флурбіпрофену на 23 % та 81 % відповідно. Також при одночасному застосуванні з рацемічним ібупрофеном (400 мг) підвищується C_{max} та AUC на 15 % та 82 % відповідно. Однак, не до кінця вивчен потенціал флуконазолу на систематичну дію інших НПЗЗ (наприклад, напроксен, ломоксикам, мелоксикам, диклофенак). Необхідний частий контроль за можливими побічними реакціями та токсичністю, пов'язаних з застосуванням НПЗЗ. Можлива корекція дози НПЗЗ.

Преднізолон. Пацієнтам, які проходять довготривале лікування флуконазолом та преднізолоном необхідно контролювати можливий розвиток недостатності кори наднирників.

У зв'язку з тим, що флуконазол є інгібітором P450 (ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4), слід з обережністю застосовувати препарати, які метаболізуються за допомогою даної ферментативної системи. До таких препаратів належать алфентаніл, блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін або фелодипін), галофантин, саквінавір, сіролімус, препарати алкалоїдів барвінку (вінкрастин, вінбластин). При одночасному застосуванні флуконазолу з даними препаратами необхідний моніторинг концентрації останніх у крові та моніторинг за можливим розвитком побічних реакцій, викликаних даними препаратами.

Вітамін А. Дана комбінація можлива, але можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, яка проходить після відміни флуконазолу).

Є дані, що для флуконазолу, який слід приймати разом з їжею, циметидином, антацидами та застосовується одночасно з тотальним опроміненням всього організму після трансплантації кісткового мозку, абсорбційні властивості практично не змінюються.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися, тому взаємодія є потенційно можливою.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 150 мг № 1 у блістері, 1 або 2 блістери у пачці, або № 2 у блістері, 1 блістер у пачці.

Категорія відпуску.

Без рецепта – капсули по 150 мг № 1.

За рецептом – капсули по 150 мг № 2.