

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.12.2021 № 2852
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2527/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Дифлазон®
(Diflazon®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;
1 мл розчину для інфузій містить 2 мг флуконазолу;
допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин без видимих механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу та тетразолу. Код АТХ J02A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів, – потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14 альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Повідомлялося, що застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливало на рівень тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200-400 мг на добу не проявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність щодо видів *Candida*, які зустрічаються найчастіше (включаючи *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*). *Candida glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, тоді як *Candida krusei* та *Candida auris* стійкі до флуконазолу.

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) та епідеміологічне порогове значення (ЕСОФФ) флуконазолу для *Candida guilliermondii* вищі, ніж для *Candida albicans*.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощує



Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей

Відповідно до результатів досліджень на тваринах, існує кореляція між мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між площею під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також існує прямий, але недостатній зв'язок між AUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Аналогічно лікування інфекцій, спричинених штамми, до яких флуконазол демонструє високу МІК, є менш задовільним.

Механізм резистентності

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу МІК проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці.

Зазвичай у чутливих видів *Candida* механізм розвитку резистентності, який найчастіше зустрічається, включає цільові ферменти азолів, які відповідають за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути спричинена мутацією, підвищеним виробленням ферменту, механізмом виведення ліків або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомлялося про суперінфекцію іншими видами *Candida*, крім *Candida albicans*, яким часто властива знижена сприйнятливість (*Candida glabrata*) або стійкість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*, *Candida auris*). Такі інфекції можуть вимагати альтернативної протигрибкової терапії. Механізми резистентності не були повністю з'ясовані для деяких видів *Candida*, що мають природну стійкість (*Candida krusei*) або для нових (*Candida auris*).

Контрольні точки (відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів (EUCAST))

На основі дослідження фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу стосовно мікроорганізмів роду *Candida* (раціональний документ EUCAST щодо обґрунтування флуконазолу (2020) - версія 2; Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів, протигрибкових препаратів, таблиці контрольних точок для інтерпретації МІК, версія 10.0, дійсна з 04.02.2020). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/ фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведені нижче.

Протигрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані із певним видом $S \leq R >$						Контрольні точки, не пов'язані із певним видом ^a $S \leq R >$
	<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*/16	—	2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R = резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

інгібуючою концентрацією, які досліджували лише для мікроорганізмів, для яких не існує специфічної контрольної точки;

– дослідження чутливості не рекомендовані, оскільки даний вид не є метою лікарської терапії;

* Усі *Candida glabrata* належать до I категорії. МІК проти *Candida glabrata* слід тлумачити як стійку, якщо вона перевищує 16 мг/л. Категорія чутливих ($\leq 0,001$ мг/л) дає змогу уникнути неправильної класифікації штамів «I» як штамів «S». I – Чутливий за умови підвищеної експозиції: мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» у разі, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки вплив агента збільшується шляхом коригування режиму дозування або його концентрації в місці інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові та системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 0,5-1,5 години після прийому препарату. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна до дози. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл

Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7 день лікування становила 23,4 мкг/г, через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Біотрансформація

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується зі сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виведення

Період напіввиведення флуконазолу з плазми крові ($T_{1/2}$) становить приблизно 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється в сечі у незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркуючих метаболітів не виявлено.

Тривалий $T_{1/2}$ дає можливість одноразового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Ниркова недостатність

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) $T_{1/2}$ збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Період годування груддю

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу



Концентрацію флуконазолу у плазмі крові та материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг флуконазолу оцінювали у процесі фармакокінетичного дослідження з участю десяти жінок у період лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі крові матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям із материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової концентрації у молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком < 2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування кандидозу слизових оболонок.

Діти

Дані з фармакокінетики були оцінені у 113 дітей під час 5 досліджень: 2 дослідження одноразового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених.

Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років AUC становила приблизно 38 мкг•год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній $T_{1/2}$ флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий $T_{1/2}$ з плазми крові, що становив приблизно 24 години, спостерігався після одноразового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним із $T_{1/2}$ флуконазолу з плазми крові після одноразового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив приблизно 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (від 9 до 36 годин); середня маса тіла при народженні становила 900 г (від 750 г до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу в дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній $T_{1/2}$ становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 годин (27–68) на 13-й день. AUC (мкг•год/мл) становила 271 (173–385) у перший день, збільшилася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичне дослідження проводили з участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів одночасно застосовували діуретики. C_{max} становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня AUC становила $76,4 \pm 20,3$ мкг•год/мл. Середній $T_{1/2}$ – 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно з аналогічними у здорових добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на C_{max} та AUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретувався із сечею у незміненому вигляді (0–24 години, 22 %), та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку очевидно залежать від параметрів функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дифлазон® показаний для лікування таких грибкових інфекцій у дорослих (див. розділ «Фармакодинаміка»):

- криптококовий менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»);
- кокцидіоїдоз (див. розділ «Особливості застосування»);
- інвазивні кандидози;
- кандидоз слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

Узгоджено в матеріалі
реєстраційного дозволу



– хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії.

Профілактика таких захворювань у дорослих:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ із високим ризиком його розвитку;
- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Дифлазон® застосовують дітям від народження для лікування кандидозу слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку (див. розділ «Особливості застосування»).

Терапію препаратом Дифлазон® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень, після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Протипоказання.

Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах від 400 мг на добу (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою цитохрому P450 (CYP) 3A4 (наприклад, цизаприд, астемізол, пімозид, хінідин та еритроміцин) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів

Цизаприд. Повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Контрольоване дослідження продемонструвало, що одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин. Через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QT, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У процесі одного дослідження при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QT. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол. Сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може знизити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT, у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид та хінідин. Сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не

проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призвести до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин. Одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації даних лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів

Галофантрин. Флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації даних лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності

Аміодарон. Одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Слід бути обережним, якщо необхідне одночасне застосування флуконазолу та аміодарону, особливо у разі застосування високих доз флуконазолу (800 мг).

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол

Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, застосування циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадження кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

Рифампіцин. Одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження AUC на 25 % та скорочувало $T_{1/2}$ флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид. Одночасне багаторазове застосування гідрохлоротіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такий ефект не визначає необхідності коригувати режим дозування препарату у пацієнтів, які одночасно застосовують діуретики, однак лікарі повинні пам'ятати про можливу взаємодію.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферменту 2C9 та 3A4 цитохрому P450 (CYP). Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю, при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим $T_{1/2}$.

Аброцитиніб. Флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155%. При одночасному застосуванні з флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно інструкції про застосування аброцитинібу.

Альфентаніл. Під час одночасного застосування альфентанілу (20 мкг/кг) та флуконазолу (400 мг) спостерігалось дворазове збільшення AUC₁₀, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін. Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрацію 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В. Одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *Candida albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у процесі цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти. Як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові або індандіонові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаолоам. Застосування флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу в дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та $T_{1/2}$ у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг на добу та 0,25 мг триаолоама перорально призводило до підвищення AUC та $T_{1/2}$ у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триаолоама спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триаолоама.

Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін. Флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів. Деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб. При одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні з флуконазолом може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід. Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл. Повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. Флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4, такі як аторвастатин та симвастатин, або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9, такий як флувастатин (знижує метаболізм статину в печінці), підвищує ризик розвитку (дозозалежність) міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити. Можливо, буде потрібне зниження дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази відповідно до інформації щодо застосування статинів.

Ібрутиніб. Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібрутинібу у плазмі крові та можуть збільшити ризик токсичності. Якщо такої комбінації не можна уникнути, слід зменшити дозу ібрутинібу до 280 мг 1 раз на добу (2 капсули) на період застосування інгібітора та забезпечити пильний клінічний контроль.

Івакафтор (окремо або в поєднанні з препаратами того самого терапевтичного класу). Супутнє застосування з івакафтором, підсилювачем муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності, підвищує експозицію івакафтору в 3 рази, а гідроксиметилівакафтору (M1) – у 1,9 рази. Необхідно зменшити дозу івакафтору (окремо або в комбінації) згідно з інформацією щодо застосування івакафтору (окремо або в комбінації).

Олапариб. Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу, їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг 2 рази на добу.

Імуносупресори (наприклад, циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус)

Циклоспорин. Флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалася збільшення AUC циклоспорину у 1,8 рази. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус. Хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус. Флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та P-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус. Флуконазол може підвищувати концентрацію такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалася значних змін фармакокінетики. Підвищений рівень такролімусу асоціюється із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан. Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (E-3174), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Луразидон. Помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію луразидону в плазмі. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в інформації щодо застосування луразидону.

Метадон. Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

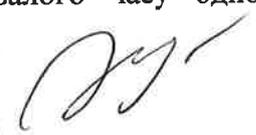
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн. Флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та мінімальної концентрації (C_{min}) на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну в сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон. Повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, імовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу



застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин. Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір. Флуконазол підвищує AUC та C_{\max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодія між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалася, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини. При одночасному застосуванні флуконазол пролонгує $T_{1/2}$ пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін. У плацебо контрольованих дослідженнях взаємодії було показано, що застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, потрібно встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб. Вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад, із флуконазолом). Тому рекомендовано зменшити дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толваптан. Експозиція толваптану значно збільшується (200 % за показником AUC; 80 % за показником C_{\max}) при одночасному застосуванні толваптану, субстрату CYP3A4, із флуконазолом, помірним інгібітором CYP3A4, із ризиком значного збільшення побічних реакцій, особливо діурезу, дегідратації та гострої ниркової недостатності. У разі одночасного застосування дозу толваптану слід зменшити відповідно до інформації про призначення толваптану, а також слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо будь-яких побічних реакцій, пов'язаних із толваптаном.

Алкалоїди барвінку. Хоча не має досліджень, але є імовірність, що через інгібування CYP3A4 флуконазол може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А. У пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку; даний ефект зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4). Одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 днів) та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C_{\max} та AUC вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин. Флуконазол підвищує C_{\max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. $T_{1/2}$ зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин. При одночасному пероральному одноразовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви. При застосуванні флуконазолу в дозі 50 мг та комбінованого перорального контрацептиву впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення АUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах не впливає на ефективність комбінованого перорального контрацептиву.

Особливості застосування.

Слід звернути увагу на офіційне керівництво щодо належного застосування протигрибкових засобів.

Дерматофітія. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому лікарський засіб Дифлазон® не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

Криптококоз. Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад, легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Глибокий ендемічний мікоз. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічного мікозу, таких як паракокцидіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Ниркова система. Пацієнтам із порушеннями функції нирок препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Недостатність надниркових залоз. Відомо, що кетоконазол спричиняє недостатність надниркових залоз, також рідко це може стосуватися флуконазолу. Надниркова недостатність пов'язана зі супутньою терапією преднізолоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

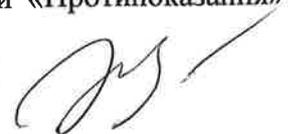
Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушеннями функції печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався зі застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів потрібно проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

Серцево-судинна система. Деякі азоли, включаючи флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол викликає подовження інтервалу QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I_{Kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад, аміодарону) може посилюватися шляхом пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Дифлазон®. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. У пацієнтів з гіпокаліємією та розвинутою серцевою недостатністю підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії та шлуночкової тахікардії типу «пірует», що загрожують життю (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier



Лікарський засіб Дифлазон® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QT при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинofilією і системними проявами (DRESS). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати зі застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферменту 2C9 та 3A4 цитохрому P450 (CYP). Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують лікарський засіб Дифлазон® та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кандидоз. Дослідження показали збільшення поширеності інфекцій іншими видами *Candida*, крім *Candida albicans*. Вони часто стійкі за своєю природою (наприклад, *Candida krusei* та *Candida auris*) або виявляють знижену чутливість до флуконазолу (*Candida glabrata*). Такі інфекції можуть вимагати альтернативної протигрибкової терапії, яка є наслідком відмови лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини. 100 мл лікарського засобу (1 флакон) містить 353,8 мг (еквівалент 15,38 ммоль) натрію. 1 мл лікарського засобу містить 3,538 мг (еквівалент 0,1538 ммоль) натрію. Це слід брати до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Перед початком лікування пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода. Після застосування одноразової дози рекомендується витримати період виведення флуконазолу, який становить 1 тиждень (що відповідає 5-6 періодам напіввиведення), до настання вагітності (див. розділ «Фармакокінетика»).

У разі більш тривалих курсів лікування можна розглянути використання контрацепції для жінок репродуктивного віку під час усього періоду лікування та протягом 1 тижня після останньої дози.

Вагітність

За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом I та/або II триместру вагітності, порівняно з таким у жінок, які не отримували флуконазол або застосовували місцеві азоли протягом того самого періоду.

Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували кумулятивну дозу ≤ 150 мг флуконазолу в I триместрі, не свідчать про збільшення загального ризику вад розвитку плода. В одному великому спостереженні групового дослідження вплив орального флуконазолу в I триместрі був пов'язаний з невеликим підвищеним ризиком порушень опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували локальні азоли, і приблизно 4 додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували

кумулятивні дози понад 450 мг. Відкоригований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05-1,58) для прийому 150 мг флуконазолу перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23-3,17) для доз понад 450 мг флуконазолу.

Наявні епідеміологічні дослідження щодо розвитку вад серця при застосуванні флуконазолу під час вагітності дають суперечливі результати. Проте метааналіз 5 обсерваційних досліджень, проведених за участю кількох тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом I триместру вагітності, виявив підвищення ризику виникнення вад серця у немовлят в 1,8–2 рази порівняно з таким у немовлят, матері яких не отримували флуконазол та/або застосовували місцеві азоли.

У звітах описуються вроджені вади у немовлят, матері яких отримували високі дози (400–800 мг/день) флуконазолу під час вагітності протягом 3 місяців або більше для лікування кокцидіодомікозу. Вроджені патології у новонароджених включають дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегнової кістки та плечоліктьовий синостоз. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Не застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що потенційно загрожують життю.

Період годування груддю

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації, подібної рівню у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після одноразового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годування груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід враховувати переваги годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у флуконазолі та будь-який потенційний несприятливий вплив флуконазолу на дитину при годуванні груддю або основного стану матері.

Фертильність

Флуконазол не впливає на фертильність самців та самок шурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Досліджень впливу флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування флуконазолу. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Доза флуконазолу залежить від виду і тяжкості грибкової інфекції.

При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Дифлазон® застосовують залежно від лікарської форми перорально або внутрішньовенно шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки.

Лікарю слід призначити найбільш відповідну лікарську форму та дозування залежно від віку, ваги та дози. Лікарська форма у вигляді капсул не призначена для застосування дітям віком до 6 років, які не можуть проковтнути капсулу. Доступні пероральні рідкі форми флуконазолу, які більш підходять для застосування педіатричним пацієнтам.

Сумісність препарату

Розчин для інфузій слід вводити зі швидкістю, що не перевищує 10 мл/хв.

Дифлазон® сумісний з такими розчинами:

Узгоджено в матеріалах
реєстраційного доповіді



- 5 % та 20 % розчин глюкози;
- розчин Рінгера;
- розчин Хартмана;
- розчин калію хлориду у глюкозі;
- 4,2 % та 5 % розчин натрію бікарбонату;
- 3,5 % розчин амінозину;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- діалафлекс (6,36 % розчин для інтраперитонеального діалізу).

Лікарський засіб Дифлазон® можна вводити в інфузійну систему разом з одним із зазначених вище розчинів. Хоча випадки неспецифічної несумісності препарату з іншими лікарськими засобами не описані, не рекомендується змішувати Дифлазон® з іншими препаратами перед інфузією.

Розчин для внутрішньовенних інфузій призначений лише для одноразового застосування. Розведення слід здійснювати в асептичних умовах. Розчин необхідно перевірити на наявність сторонніх частинок та зміну забарвлення. Розчин слід використовувати лише тоді, коли він прозорий та не містить сторонніх частинок. Невикористані залишки препарату необхідно знищити.

Дорослі

Криптококоз

– Лікування криптококового менінгіту: рекомендована навантажувальна доза становить 400 мг у перший день, підтримуюча доза – 200-400 мг один раз на добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6-8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.

– Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг один раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіодоз

Рекомендована доза становить 200-400 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 11-24 місяці або довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекцій, особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг на добу.

Інвазивний кандидоз

Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день, підтримуюча доза – 400 мг один раз на добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

Кандидоз слизових оболонок

– Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 7-21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

– Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200-400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100-200 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 14-30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом.

– Кандидурія: рекомендована доза становить 200-400 мг один раз на добу протягом 7-21 дня. Для пацієнтів із тяжким імунodefіцитом тривалість лікування можна збільшити.

– Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг один раз на добу протягом 14 днів.

– Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50-100 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження імунітету.

Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку

– Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100-200 мг один раз на добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу

Рекомендована доза становить 200-400 мг один раз на добу. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000 клітин/мм³.

Спеціальні групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Дозу необхідно підбирати залежно від стану функції нирок (див. нижче).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Флуконазол виводиться з організму переважно зі сечею у незміненому вигляді. При одноразовому застосуванні коригувати дозу препарату не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушеннями функції нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день лікування слід застосовувати початкову дозу 50-400 мг залежно від показання. Після цього добу дозу (залежно від показання) розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток від рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодіалізу)	50 %
Гемодіаліз	100 % після кожного гемодіалізу

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, повинні отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного гемодіалізу. У день, коли діаліз не проводиться, пацієнт повинен отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Флуконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг дітям.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Лікарський засіб Дифлазон® потрібно застосовувати 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушеннями функції нирок наведено у розділі «Пацієнти з нирковою недостатністю». Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю (див. нижче інформацію щодо застосування новонародженим, у яких часто спостерігається первинна незрілість нирок).

Діти віком від 12 років

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих або для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100 мг, 200 мг та 400 мг дорослим та доз 3 мг/кг, 6 мг/кг та 12 мг/кг дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Діти віком від 28 днів до 11 років

Кандидоз слизових оболонок

Початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/ один раз добу. Початкову дозу можна застосовувати у перший день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивний кандидоз, криптококовий менінгіт

Доза препарату становить 6-12 мг/кг/ один раз добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозу в пацієнтів з імунodefіцитом

Доза препарату становить 3-12 мг/кг/ один раз добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти віком від народження до 27 днів

У новонароджених флуконазол виводиться з організму повільно. Існують фармакокінетичні дані, що підтверджують такі дозування для доношених новонароджених (див. розділ «Фармакокінетика»).

– *Доношені новонароджені віком від 0 до 14 днів*: дози, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28 днів до 11 років, слід застосовувати кожні 72 години. Не перевищувати максимальну дозу, що становить 12 мг/кг кожні 72 години.

– *Доношені новонароджені віком від 15 до 27 днів*: дози, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28 днів до 11 років, слід застосовувати кожні 48 годин. Не перевищувати максимальну дозу, що становить 12 мг/кг кожні 48 годин.

Діти.

Препарат застосовувати дітям від народження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Існують повідомлення про передозування флуконазолом, що провокувало галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні необхідно провести симптоматичну підтримуючу терапію та у разі необхідності промити шлунок.

Флуконазол значною мірою екскретується зі сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинфілією і системними проявами (DRESS) у поєднанні з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастіше (>1/10) повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовувати таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго.

**З боку серця.*

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання.

Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

**Гепатобіліарні розлади.*

Часто: підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази.

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

*З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання.

Нечасто: свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи стійку лікарську еритему), кропив'янка, підвищене потовиділення.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

Частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

*Див. розділ «Особливості застосування».

Діти.

Повідомлялося, що частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у процесі клінічних досліджень з участю дітей співставні з такими у дорослих.

Звітвання про підозрювані побічні реакції Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не слід змішувати розчини для інфузій флуконазолу та інших лікарських засобів в одній ємкості, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду. 24.08.2024

Відраховано

Мет

текст

узгоджено
18.07.2024

Ду

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier