

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.09.2011 № 570
Регистрационное удостоверение
№UA/5156/01/03

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДИФЛЮЗОЛ®
(DIFLUZOL®)

Состав лекарственного средства:

действующее вещество: флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола, в пересчете на 100 % вещество 150 мг;

вспомогательные вещества: кальция стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А).

Лекарственная форма. Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус бирюзового цвета, крышка зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета, без запаха.

Название и местонахождение производителя.

ОАО «Киевмедпрепарат».

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТС J02A C01.

Флуконазол – представитель класса триазольных противогрибковых средств, мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов.

Начало купирования симптомов после применения 150 мг флуконазола в виде разовой дозы от 1 часа до 9 суток – в среднем 1 сутки.

Возможны случаи суперинфекции, вызванной видами *Candida*, другими, кроме *C. albicans*, которые имеют природную нечувствительность к флуконазолу (например, *Candida krusei*). Такие случаи требуют альтернативной антимикотической терапии.

Флуконазол является высокоспецифическим к цитохромам P450 зависимых фунгальных ферментов.

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при приеме внутрь. Концентрация в плазме крови достигает максимального значения через 0,5-1,5 часа после приема препарата натощак. Связывается с белками плазмы крови на 11-12 %. Период полувыведения составляет около 30 часов. Биодоступность после приема внутрь превышает 90 %.

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются концентрации, превышающие сывороточные; флуконазол накапливается в роговом слое.

Выводится в основном почками; примерно 80 % принятой дозы обнаруживают в моче в неизменном виде. Клиренс препарата пропорционален клиренсу креатинина.

Показания к применению.

Вагинальные кандидозы у пациенток, которые были предварительно диагностированы (или проявляются эпизодически) врачом.

Противопоказания.

Индивидуальная повышенная чувствительность к флуконазолу и к вспомогательным веществам или к другим азольным веществам, близким к нему по химической структуре. Одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся энзимами CYP3A4 (астемизол, пимозид, хинидин, терфенадин, цизаприд).

Надлежащие меры безопасности при применении.

В единичных случаях применение флуконазола может сопровождаться токсическими поражениями печени, в том числе с летальным последствием (в основном они наблюдаются у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями).

В случае возникновения гепатотоксических эффектов, связанных с приемом флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола, как правило, обратимое, признаки его исчезают после прекращения терапии. Необходимо наблюдать за больными, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более тяжелого поражения печени. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат необходимо отменить.

Во время лечения флуконазолом у больных очень редко могут встречаться эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении большого количества препаратов. Если у больного с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, которую можно связать с флуконазолом, препарат следует отменить.

В единичных случаях, как и для других азолов, возможно возникновение анафилактических реакций.

Флуконазол влияет на удлинение интервала QT, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с возможным развитием аритмии: врожденный или приобретенный удлиненный интервал QT, кардиомиопатия, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, синусовая брадикардия, симптоматическая аритмия, одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и не метаболизируются энзимами CYP3A4, гипокалиемия, гипوماгнемия, гипокальциемия.

Флуконазол следует назначать с осторожностью пациентам с потенциальной склонностью к аритмии.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек необходимо проконсультироваться с врачом перед началом лечения флуконазолом.

Позитивная динамика симптомов обычно начинается через 24 часа. Однако полное их исчезновение может произойти за несколько дней. Если на протяжении нескольких дней у пациента не произошло улучшение, необходимо обратиться к врачу.

Особые предостережения.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.

Возможны случаи врожденных пороков у новорожденных детей, матери которых на протяжении 3 месяцев и больше применяют флуконазол в высоких дозах (400-800 мг в сутки) для лечения кокцидиомикоза. Связь между этими нарушениями и приемом флуконазола не установлена.

Следует избегать применения флуконазола беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста без применения адекватной контрацепции.

В период кормления грудью применение препарата не рекомендуется.

Дети.

Информации о применении флуконазола в разовой дозе 150 мг для лечения вагинального кандидоза у детей недостаточно.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Опыт применения флуконазола свидетельствует о том, что ухудшение способности управлять автомобилем и работать со сложными механизмами, связанное с приемом препарата, маловероятно.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Для лечения вагинального кандидоза Дифлюзол® принимают однократно в дозе 150 мг.

Пациенты пожилого возраста.

Лечение с применением разовой дозы 150 мг флуконазола пациентам в возрасте старше 60 лет без присмотра врача не рекомендуется.

Применение больным с почечной недостаточностью.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном приеме флуконазола больным с начальной и умеренной степенями почечной недостаточности менять дозу нет необходимости.

Клиренс креатинина, мл/мин	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50	50 %
Больные, находящиеся на регулярном диализе	100 % после каждого сеанса диализа

Передозировка.

В единичных случаях при передозировке флуконазолом возможно возникновение галлюцинаций и параноидального поведения. В случае передозировки рекомендуется немедленное промывание желудка и симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие мероприятия).

Флуконазол выводится с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Побочные эффекты.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, вертиго, судороги, тремор, нарушение вкуса, бессонница, сонливость, парестезия.

Со стороны пищеварительного тракта: боль в животе, диарея, метеоризм, диспепсия, тошнота, рвота, сухость во рту, нарушение пищеварения.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия, включая ангионевротический отек, отек лица, зуд кожи, крапивница.

Метаболические нарушения: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Со стороны гепатобилиарной системы: токсические поражения печени, включая единичные летальные случаи, повышение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЩФ), билирубина, печеночная недостаточность, гепатит, гепатоцеллюлярные повреждения, холестаза, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция, повышенная поливность, эксфолиативный дерматит, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, сыпь, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Другое: миалгия, слабость, астения, лихорадка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Приведенные ниже взаимодействия возникают при многократном применении препарата и не отмечены при однократном применении.

Пациентам, которые одновременно применяют другие лекарственные средства, следует проконсультироваться с врачом перед началом лечения флуконазолом.

Антикоагулянты. Возможны кровотечения (образование гематом, кровотечения из носа, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена), связанные с увеличением протромбинового времени у пациентов, которые получали флуконазол одновременно с варфарином. Необходим тщательный контроль за протромбиновым временем у больных, которые применяют кумариновые антикоагулянты.

Азитромицин. Значимых фармакокинетических взаимодействий между флуконазолом и азитромицином не отмечено.

Бензодиазепины (короткого действия). Одновременное применение с мидазоламом приводит к значительному повышению концентрации флуконазола и к возникновению психомоторных реакций. Этот эффект мидазолама более выражен при приеме флуконазола в капсулах, по сравнению с флуконазолом, который вводился внутривенно. Если пациенту, который получает лечение флуконазолом, необходимо назначить бензодиазепин, дозу последнего следует уменьшить, а за пациентом установить тщательный присмотр.

Цизаприд. При одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное назначение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводит к значительному росту концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Пациентам, которые получают флуконазол, назначение цизаприда противопоказано.

Циклоспорин. У пациентов после трансплантации почек флуконазол в дозе 200 мг/сутки медленно увеличивает концентрацию циклоспорина. Однако при многократном применении флуконазола по 100 мг/сутки изменения уровня циклоспорина у пациентов после трансплантации костного мозга не отмечались. При лечении флуконазолом рекомендуется проводить мониторинг концентрации циклоспорина в крови.

Гидрохлоротиазид. Повторные дозы гидрохлоротиазида приводят к повышению плазменной концентрации флуконазола. Но это не дает оснований для коррекции режима дозирования пациентам, которые параллельно принимают диуретики. Однако следует помнить о возможном взаимодействии.

Пероральные контрацептивы. Прием 50 мг флуконазола существенно не влияет на уровни гормонов, тогда как при приеме 200 мг/сутки наблюдают увеличение площади под кривой концентрация-время (AUC) этинилэстрадиола на 40 % и левоноргестрела на 24 %. При приеме флуконазола в дозе 300 мг 1 раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона больше соответственно на 24 % и на 13 %. Маловероятно, что многократный прием флуконазола в приведенных дозах имеет негативное влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться существенным повышением концентрации фенитоина до клинически значимой степени. Если необходимо совместное применение двух препаратов, необходим мониторинг уровня фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

Рифабутин. Одновременное применение флуконазола с рифабутином приводит к повышению уровня рифабутина в сыворотке крови, а также возможны случаи увеита. Необходим тщательный присмотр за больными.

Рифампицин. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к уменьшению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных, получающих одновременно рифампицин и флуконазол, необходимо рассмотреть целесообразность увеличения дозы последнего.

Препараты сульфонилмочевины. Флуконазол удлиняет период полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Флуконазол и пероральные препараты сульфонилмочевины можно назначать совместно больным сахарным диабетом, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Такролимус. При взаимодействии флуконазола и такролимуса происходит повышение сывороточных уровней последнего. Описаны случаи увеличения нефротоксичности при их одновременном применении. Необходимо тщательное наблюдение.

Терфенадин (при дозах флуконазола 400 мг). Из-за развития серьезных сердечных аритмий, по отношению к удлинению QT-интервала у пациентов, получавших азольные производные одновременно с терфенадином, одновременное лечение терфенадином и дозами флуконазола более 400 мг противопоказано.

Теofilлин. Применение флуконазола в течение 14 дней приводит к снижению клиренса теофиллина из плазмы крови. При появлении симптомов передозировки теофиллином терапию следует изменить должным образом.

Зидовудин. Одновременное применение с флуконазолом приводит к повышению концентрации зидовудина в плазме крови. За больными необходим тщательный присмотр.

Астемизол. Применение флуконазола пациентам, одновременно принимающих астемизол или другие препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением концентраций данных препаратов в сыворотке крови. При отсутствии достоверной информации необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении флуконазола. За пациентами необходимо тщательно наблюдать.

Эритромицин. Эритромицин повышает концентрацию флуконазола в плазме крови.

Пимозид. Одновременное применение флуконазола с пимозидом может привести к ингибированию метаболизма последнего. Повышение концентрации пимозида в плазме может привести к удлинению интервала QT и редким случаям развития тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение данных препаратов противопоказано.

Амитриптиллин. Флуконазол повышает эффект амитриптилина. При необходимости дозирование амитриптилина должно быть скорректировано.

Амфотерицин. Есть данные о одновременном применении флуконазола и амфотерицина на доклиническом этапе, что свидетельствуют о слабом аддитивном эффекте при инфекциях, вызванных *C. albicans*, и антагонизм 2 препаратов при инфекциях вызванных *A. fumigatus*. Однако эти данные клинически не подтверждены.

Карбамазепин. Флуконазол ингибирует метаболизм карбамазепина и увеличивает его содержание в сыворотке крови на 30 %, поэтому необходима коррекция дозы последнего.

Целекоксиб. При одновременном применении флуконазола (200 мг ежедневно) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба увеличивается на 68 % и 134 % соответственно. В отдельных случаях есть необходимость в применении половины дозы целекоксиба.

Циклофосфамид. Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил. Флуконазол значительно замедляет выведение фентанила. Повышенная концентрация фентанила может привести к угнетению дыхания и летальному случаю.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. При одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, которые метаболизируются с помощью CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин) и CYP2C9 (флувастатин), повышается риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости сопутствующей терапии, пациент должен быть обследован на наличие симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также контролировать креатининкиназу. В случае наличия симптомов этих заболеваний ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы следует отменить.

Лосартан. Флуконазол ингибирует метаболизм лосартана в его активный метаболит. Необходимо постоянный контроль за артериальным давлением пациентов, принимающих одновременно флуконазол и лосартан.

Метадон. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Возможна коррекция дозирования метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При одновременном применении флуконазола и флурбипрофена наблюдается увеличение C_{max} и AUC флурбипрофена на 23 % и 81 % соответственно. Также при одновременном применении с рацемическим ибупрофеном (400 мг) повышается C_{max} и AUC на 15 % и 82 % соответственно. Хотя, не до конца изучен потенциал флуконазола на систематическое действие других НПВС (например, напроксен, ломоксикам,

мелоксикам, диклофенак). Необходим частый контроль за возможными побочными реакциями и токсичности, связанных с НПВС. Возможна коррекция дозы НПВС.

Преднизолон. Пациентам, которые проходят длительное лечение флуконазолом и преднизолоном, необходимо контролировать возможное развитие недостаточности коры надпочечников.

В связи с тем, что флуконазол является ингибитором P450 (изофермент CYP2C9 и CYP3A4), следует с осторожностью применять препараты, метаболизирующиеся с помощью данной ферментативной системы. К таким препаратам относятся алфентанил, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин или фелодипин), галофантин, саквинавир, сиролimus, препараты алкалоидов барвинка (винкрастин, винбластин). При одновременном применении флуконазола с данными препаратами необходим мониторинг концентрации последних в крови и мониторинг за возможным развитием побочных реакций, вызванных данными препаратами.

Витамин А. Данная комбинация возможна, но возможны побочные реакции со стороны центральной нервной системы (доброкачественная внутричерепная гипертензия, которая проходит после отмены флуконазола).

Есть данные, что для флуконазола при совместном приеме с едой, циметидином, антацидами и применением одновременно с тотальным облучением всего организма после трансплантации костного мозга, абсорбционные свойства практически не меняются.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились, поэтому взаимодействие является потенциально возможным.

Срок годности. 4 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Капсулы по 150 мг № 1 в блистере, 1 или 2 блистера в пачке, или № 2 в блистере, 1 блистер в пачке.

Категория отпуска.

Без рецепта – капсулы по 150 мг № 1.

По рецепту – капсулы по 150 мг № 2 .

Дата последнего пересмотра.