

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Дифлазон[®]
(Diflazon[®])

Склад.

Діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

капсула желатинова: титану діоксид (E 171), барвник патентований синій V (E 131), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Криптококоз, включаючи криптококовий менінгіт та інфекції іншої локалізації (наприклад, шкіри та легенів). Лікування носіїв та хворих на СНІД, пацієнтів після трансплантації органів та інших пацієнтів, які отримують терапію імуносупресантами. Флуконазол можна застосовувати як підтримуючу терапію з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивної кандидозної інфекції (ураження черевної порожнини, ендокарда, дихальних та сечовивідних шляхів). Лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії та отримують цитостатичну та імуносупресивну терапію.

Кандидоз слизових оболонок – ураження ротоглотки, стравоходу, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий та хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений зубним протезом). Лікування носіїв та хворих на СНІД. Як запобіжний засіб рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД.

Попередження грибкової інфекції в пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, які схильні до таких інфекцій внаслідок хіміотерапії або променевої терапії, включаючи трансплантацію кісткового мозку.

Дерматомікози – мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, лишай нігтів (оніхомікоз) і шкірні кандидозні інфекції.

Глибокі ендемічні мікози – у хворих з неушкодженою імунною системою, кокцидіомікоз, паракоксидіомікоз, споротрихоз і гістоплазмоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флуконазолу або інших азолів чи до будь-яких інгредієнтів препарату.

Одночасне застосування з терфенадином та цисапридом.

Період вагітності та годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від природи та тяжкості фунгальної інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату, має продовжуватися до досягнення клініко-лабораторного ефекту (затухання активної грибкової інфекції). Недостатній термін лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Пацієнти, хворі на СНІД та криптококовий менінгіт, або з рецидивуючими орофарингеальним кандидозом зазвичай потребують підтримуючої терапії для попередження рецидиву. Терапія може бути розпочата до отримання результатів культурального або інших лабораторних досліджень, а при їх отриманні додаються й

антимікробні препарати.

Дозування для дорослих.

При криптококовому менінгіті та криптококових інфекціях інших локалізацій у перший день призначають 400 мг, а потім продовжують лікування, застосовуючи дози від 200 до 400 мг один раз на добу. Тривалість терапії криптококової інфекції залежить від клінічного та антимікотичного ефекту, але звичайно продовжується ще найменш 6–8 тижнів для криптококового менінгіту.

Для профілактики рецидиву криптококового менінгіту у хворих на СНІД після завершення повного курсу первинного лікування терапію Дифлазоном можна продовжувати протягом дуже тривалого часу у дозі 100–200 мг/добу.

При кандидемії, дисемінованому кандидозі та інших формах інвазивної кандидозної інфекції доза, як правило, становить 400 мг у першу добу, а далі – по 200 мг/добу. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту дозу можна збільшити до 400 мг/добу. Тривалість терапії залежить від клінічного ефекту.

При орофарингеальному кандидозі звичайна доза становить 50 мг один раз на добу протягом 7–14 днів. Тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів, окрім пацієнтів з тяжкими порушеннями імунної функції.

При атрофічному кандидозі порожнини рота, пов'язаному із зубними протезами, звичайна доза становить 50 мг один раз на добу протягом 14 днів, одночасно застосовуючи місцеві антисептичні засоби для протезу.

При інших кандидозних інфекціях слизової (кандидозний езофагіт, неінвазивна бронхопульмональна інфекція, кандидурія, шкірно-слизовий кандидоз тощо), за винятком генітального кандидозу, звичайна ефективна доза становить 50 мг на добу протягом 14–30 днів.

Для запобігання рецидиву орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД після повного курсу основної терапії флуконазол можна призначити в дозі 150 мг один раз на тиждень.

Для профілактики кандидозу рекомендована доза флуконазолу становить 50–400 мг один раз на добу, залежно від ступеня ризику розвитку грибкової інфекції. За наявності високого ризику генералізованої інфекції (наприклад, у хворих з очікуваною, вираженою або довготривалою нейтропенією) рекомендована доза становить 400 мг один раз на добу. Дифлазон призначають за кілька днів до очікуваної нейтропенії; після того, як кількість нейтрофілів перевищує 1000 в 1 мм³, лікування продовжують ще протягом 7 діб.

Проти шкірних інфекцій, що включають мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай, лишай нігтів (оніхомікоз) і шкірні кандидозні інфекції, рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень або 50 мг один раз на день. Зазвичай лікування продовжується протягом 2–4 тижнів, але при мікозі стоп може тривати до 6 тижнів. Тривалість лікування не повинна перевищувати 6 тижнів.

Проти мікозу нігтів рекомендована доза становить 150 мг один раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, доки не заміниться уражений ніготь (виросте здоровий ніготь). Період відновлювального росту нігтів рук та ніг в нормі триває від 3 до 6 місяців та від 6 до 12 місяців відповідно. Цей процес може варіювати залежно від індивідуальних особливостей та віку пацієнта. Після успішного лікування довготривалої хронічної інфекції нігті зостаються неправильної форми.

При глибоких ендемічних мікозах можуть знадобитись дози препарату від 200 до 400 мг на добу до 2 років. Тривалість терапії визначається індивідуально, але, як правило, становить 11–24 місяці для лікування кокцидіомікозу, 2–17 місяців – параккокцидіомікозу, 1–16 місяців – споротрихозу і 3–17 місяців – гістоплазмозу.

Дозування для дітей віком старше 5 років

Тривалість терапії у дітей, як і при відповідних інфекціях у дорослих, залежить від клінічного та антимікотичного ефекта.

У дітей препарат не слід застосовувати в добовій дозі, що перевищує таку у дорослих. Дифлазон застосовують щодня один раз на добу.

При кандидозі слизових оболонок рекомендована доза становить 3 мг/кг/добу. У перший день може бути призначена ударна доза 6 мг/кг/добу з метою швидшого досягнення постійних рівноважних

концентрацій.

Для лікування генералізованого кандидозу та криптококової інфекції рекомендована доза становить 6–12 мг/кг/добу залежно від тяжкості захворювання.

Для профілактики грибкових інфекцій у хворих із пригніченим імунітетом, у яких ризик розвитку інфекції пов'язаний із нейтропенією, що розвивається внаслідок цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії, флуконазол призначають по 3–12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії.

Дозування для літніх пацієнтів.

Звичайний режим дозування слід рекомендувати, якщо на період лікування немає даних щодо порушення функції нирок. Для пацієнтів з порушеною нирковою функцією (кліренс креатиніну <50 мл/хв) режим дозування повинен відповідати наведеному нижче.

Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному стані. При одноразовому прийомі змінювати дозу непотрібно. Хворим (включаючи дітей) з порушенням функції нирок при багаторазовому застосуванні препарату потрібно спочатку ввести ударну дозу – від 50 до 400 мг. Після введення ударної дози добову дозу (залежно від показань) визначають за таблицею.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Відсоток рекомендованої дози
> 50	100 %
≤ 50 (без діалізу)	50 %
Хворі, які регулярно перебувають на діалізі	100 % після кожного сеансу діалізу

При переведенні з внутрішньовенного на пероральний прийом або навпаки необхідності змінювати добову дозу немає.

Побічні реакції.

Зазначені небажані реакції найчастіше зустрічалися під час клінічних досліджень, їх виникнення було пов'язане із застосуванням препарату.

З боку нервової системи: головний біль.

З боку шкіри: висип.

З боку травної системи: абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота.

У деяких хворих, особливо у тих, хто страждає на тяжкі захворювання (СНІД або рак), при лікуванні флуконазолом спостерігались зміни показників крові, функцій нирок та печінки, однак клінічні прояви цих змін та їх зв'язок із застосуванням флуконазолу не були встановлені.

З боку печінки та жовчовидільної системи: токсичні ураження печінки, включаючи поодинокі летальні випадки, підвищення рівнів лужної фосфатази, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ).

Крім того, після впровадження препарату у широку медичну практику були отримані повідомлення щодо наступних небажаних явищ:

З боку нервової системи: запаморочення, судоми, розлад смаку.

З боку шкіри: алопеція, ексфолюативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку травної системи: диспепсія, блювання.

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

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

З боку печінки та жовчовидільної системи: печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

Метаболічні процеси/особливості харчування: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

З боку серцевої системи: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу

«пірует».

Якщо матимуть місце тяжкі побічні ефекти, то лікування слід припинити.

Передозування.

У разі передозування найчастіше можуть спостерігатися такі симптоми: нудота, блювання, діарея, у більш тяжких випадках – судоми. Лікування симптоматичне. Оскільки флуконазол виводиться в основному з сечею, збільшений діурез прискорює виведення препарату. Проведення гемодіалізу протягом 3 год знижує вміст флуконазолу в плазмі на 50 %.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились. Були описані випадки множинних уроджених пороків у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше застосовували флуконазол у високих дозах (400–800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та прийомом флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних за винятком грибкових інфекцій, які потенційно становлять загрозу для життя (коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик для плода).

При застосуванні у період лактації флуконазол виявляють у молоці у тих самих концентраціях, що й у крові, тому призначати препарат жінкам, які годують груддю, не рекомендується.

Діти. Застосування препарату у вигляді капсул можливе у дітей віком від 5 років.

Особливості застосування.

У деяких пацієнтів, особливо у хворих на тяжкі захворювання (наприклад, СНІД, рак), спостерігались відхилення в результатах гематологічних, печінкових, ниркових та інших біохімічних функціональних аналізах, але клінічна взаємодія з терапією флуконазолом не встановлена.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу супроводжувалось токсичними ураженнями печінки, у тому числі з фатальними наслідками (головним чином, вони спостерігались у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями). У разі виникнення гепатотоксичних ефектів, пов'язаних із прийомом флуконазолу, не відзначено явної залежності їх від загальної добової дози, тривалості терапії, статі та віку хворого. Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, була оборотною, ознаки її зникали 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 зустрічались ексфоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД схильніші до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являється висип, який можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

При появі висипу у хворих з інвазивними/системними грибковими інфекціями за ними необхідно пильно спостерігати і відмінити флуконазол при появі бульозних уражень або мультиформної еритеми. У поодиноких випадках, як і для інших азолів, були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азоли, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу QT на ЕКГ. Під час післяреєстраційних клінічних випробувань флуконазолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження QT та випадки пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовували флуконазол.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії (вроджене або набуте QT подовження; кардіоміопатія, в тому числі серцева недостатність; синусова брадикардія; симптоматична аритмія; одночасне застосування препаратів, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4, але подовжує QT; гіпокаліємія, гіпомагнеземія) флуконазол слід застосовувати з обережністю.

Особливі попередження щодо неактивних компонентів препарату.

Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкими спадковими порушеннями лактозної недостатності, галактоземії чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні вживати цей препарат.

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

Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Взаємодія флуконазолу з *терфенадином* та *цисапридом* призводить до підвищення їх концентрації у плазмі, що може спричинити до подовження інтервалу QT та розвитку тяжких аритмій. Одночасне застосування цих препаратів протипоказано.

При застосуванні в комбінації з *варфарином* збільшується протромбіновий час, тому необхідно проводити моніторинг.

Флуконазол подовжує біологічний період напіввиведення пероральних гіпоглікемічних препаратів, *похідних сульфанілсечовини*. При лікуванні цукрового діабету флуконазол та гіпоглікемічні препарати даного типу можна призначати одночасно, але слід враховувати той факт, що це може призвести до розвитку гіпоглікемії.

При застосуванні з *гідрохлортiazидом* може підвищитись концентрація флуконазолу у плазмі.

Флуконазол підвищує концентрацію *фенітоїну* в плазмі, тому при одночасному призначенні обох активних речовин дози препаратів слід відповідним чином коригувати.

Рифампіцин посилює метаболізм флуконазолу, що застосовується одночасно. Тому при одночасному застосуванні обох активних речовин треба відповідним чином збільшити дозу флуконазолу.

У пацієнтів з пересаженою ниркою флуконазол може підвищити концентрації *циклоспорину* в плазмі, тому потрібно проводити моніторинг цих концентрацій.

Флуконазол підвищує плазмові концентрації *теофіліну*, тому слід проводити моніторинг цих концентрацій.

Флуконазол може підвищити плазмові концентрації *індинавіру* та *мідазоламу*, тому дози цих препаратів повинні бути адекватно знижені.

Конкурентна взаємодія флуконазолу та *зидовудину* може призвести до збільшення концентрації останнього в плазмі. Пацієнти повинні бути під наглядом для виявлення можливих побічних ефектів зидовудину.

Були повідомлення про взаємодію між флуконазол та *рифабутин* при одночасному застосуванні, що призводило до збільшення рівнів рифабутину в сироватці. Повідомлялось про увеїт у пацієнтів, яким супутньо вводили флуконазол та рифабутин. За пацієнтами, які супутньо приймають рифабутин та флуконазол, слід ретельно спостерігати.

Находили повідомлення про взаємодію флуконазолу і *такролімусу*, внаслідок якої відбувалося підвищення сироваткових рівнів останнього. При одночасному призначенні флуконазолу і такролімусу описано випадки підвищення нефротоксичності. Слід ретельно наглядати за хворими, які отримують такролімус і флуконазол одночасно.

Застосування флуконазолу в пацієнтів, які одночасно приймають *астемізол* або інші препарати, що метаболізуються за допомогою системи цитохрому P450, може супроводжуватися підвищеними концентраціями цих препаратів у сироватці крові. При відсутності достовірної інформації слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. За пацієнтами слід пильно спостерігати.

Пероральні контрацептиви. При прийомі 50 мг флуконазолу не було помічено ніякого суттєвого впливу на рівні гормонів, тоді як при прийомі 200 мг/добу спостерігалось збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу на 40 % і левоноргестролу на 24 %.

У дослідженні при прийомі флуконазолу у дозі 300 мг один раз на тиждень площа під кривою концентрація-час (AUC) етинілестрадіолу і норетиндрону була більшою відповідно на 24 % і на 13 %. Малоймовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на

ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флуконазол – нова синтезована активна речовина з групи триазолу. Препарат застосовується для лікування поверхневих та системних грибкових інфекцій. За рахунок потужного інгібування ферменту 14 α -деметилази грибкової клітини він пригнічує синтез ергостеролу, основного компонента мембран клітин грибів та плісені. Чинить фунгістатичну дію і активний відносно численних патогенних грибів, таких як *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* та більшості дерматофітів. Флуконазол менш активний відносно *Aspergillus spp.* та *Penicillium marneffeii*, не діє на гриби *C. krusei*, *C. glabrata*, *Fusarium spp.* та зигоміцети.

Фармакокінетика.

Флуконазол добре абсорбується після перорального прийому; його біодоступність перевищує 90 %. Максимальні рівні вмісту в плазмі досягаються протягом 0,5 – 1,5 год. Біологічний період напіврозпаду становить майже 30 год (що є підставою для одноразового застосування препарату в лікуванні вагінального кандидозу; за всіма іншими показаннями препарат застосовують 1 раз на добу). Лише 11 – 12 % флуконазолу зв'язуються з протеїнами плазми. Об'єм розподілу приблизно такий самий, як об'єм розподілу води в організмі. Флуконазол добре проникає в усі рідини організму, включаючи ліквор. Менше 5 % флуконазолу метаболізується під час першого проходження через печінку. Приблизно 80 % флуконазолу не зазнає метаболізму і виводиться нирками, залишок виводиться у вигляді метаболітів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули по 50 мг: капсули з корпусом білого кольору та кришечкою світло-блакитного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору; капсули по 100 мг: капсули з корпусом білого кольору та кришечкою блакитного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору;

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 50 мг: 7 капсул в блістері , 1 блістер в картонній коробці.

Капсули по 100 мг: 7 капсул в блістері , 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження. Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.