

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату**Дифлазон[®]**
(Diflazon[®])**Склад.***Діюча речовина:* флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 150 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.**

Генітальний кандидоз, включаючи вагінальний кандидоз, гострий або рецидивуючий, і кандидозний баланіт.

Лікування партнерів з симптоматичним генітальним кандидозом.

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.**Дозування для дорослих.**

Для лікування вагінального кандидозу Дифлазон приймають одноразово в дозі 150 мг.

Дозування для людей літнього віку.

Лікування з застосуванням разової дози 150 мг флуконазолу у пацієнтів віком від 60 років без нагляду лікаря не рекомендується.

Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок

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

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

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 страждали 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 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 вад 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. Лікування із застосуванням разової дози 150 мг флуконазолу дітям до 18 років не рекомендується.

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 тяжчого 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 ексфолюативні 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 грибовою 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, гіпомagneземія) 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 приймати 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 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 *гідрохлортіазидом* 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 ув'єт 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 активну 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 з корпусом та кришечкою світло-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.

1, 2 або 4 капсули в блістері, 1 блістер в картонній коробці.

Категорія відпуску.

Капсули по 150 мг № 2 та № 4 – за рецептом.

Капсули по 150 мг № 1 – без рецепта.

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

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