

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ДИФЛЮКАН®**  
**(DIFLUCAN®)**

**Склад лікарського засобу:**

*діюча речовина:* флуконазол; 1 капсула містить 150 мг флуконазолу;

*допоміжні речовини:* лактоза, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат.

**Лікарська форма.** Капсули.

Білі, непрозорі капсули (№1), марковані логотипом Mask і надписом FUNGATA, які містять білий порошок;

**Назва і місцезнаходження виробника.** Пфайзер Пі.Джі.Ем., Франція. Zone Industrielle, Rocse-sur-Cisse 37401 Amboise Cedex, France (Франція).

**Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування, похідні триазолу. Код АТС J02A C01.

*Фармакологічні властивості.**Фармакодинаміка.*

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

Початок купування симптомів після застосування 150 мг флуконазолу у вигляді разової дози від однієї години до дев'яти діб – в середньому одна добу.

Відомі випадки суперінфекції, викликані видами *Candida*, іншими ніж *C. albicans*, які мають природну не чутливість до флуконазолу (наприклад, *Candida krusei*). Такі випадки потребують альтернативної антимікотичної терапії.

Флуконазол є високоспецифічним до цитохром Р<sub>450</sub> залежних фунгальних ферментів.

*Фармакокінетика.*

Після прийому внутрішньо флуконазол добре всмоктується, рівні його в плазмі та загальна біодоступність перевищують 90% від рівнів флуконазолу в плазмі при внутрішньовенному введенні. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при прийомі внутрішньо. Концентрація у плазмі крові досягає максимальної величини через 0,5–1,5 години після прийому флуконазолу натщесерце. Період напіввиведення становить приблизно 30 год. Концентрація лікарського засобу у плазмі є пропорційною дозі. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Зв'язування з білками плазми є відносно низьким (11–12%).

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. Рівні препарату у слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрації його в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс–дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

Препарат повністю виводиться нирками, причому приблизно 80% введеної дози виявляється у сечі в незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну. Циркуючі метаболіти не виявлені.

Подовжений період напіввиведення з плазми є базисом малодозової терапії вагінальних кандидозів.

## Фармакокінетичні параметри флуконазолу у людей літнього віку

В осіб віком 65 років або старше при одночасному прийомі 50 мг флуконазолу один раз на день та діуретиків максимальна концентрація препарату у плазмі (C<sub>max</sub>) становила 1,54 мкг/мл та була зареєстрована протягом 1,3 год після введення препарату. Середнє значення площі під кривою «концентрація–час» (AUC) становило 76,4 ± 20,3 мкг год/мл, а середній період напіввиведення – 46,2 год. Фармакокінетичні параметри мали дещо вищі показники, ніж зареєстровані у молодих здорових добровольців. Сумісний прийом діуретиків не мав значного впливу на AUC та C<sub>max</sub>. Кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток відновленого препарату в незміненому вигляді в сечі (0–24 год, 22 %) та оцінки ниркового кліренсу флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) для пацієнтів літнього віку були звичайно нижчими, ніж аналогічні показники в молодших волонтерів. Тому відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції даної групи.

Отримані результати засвідчують, що вищі показники для фармакокінетичних параметрів, отриманих у пацієнтів літнього віку, порівняно зі здоровими молодими чоловіками, спостерігаються через знижену функцію нирок, що є природною у літньому віці.

**Показання для застосування.**

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

**Протипоказання.** Дифлюкан® не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до флуконазолу або інших речовин подібних за своєю хімічною структурою до азольних сполук.

Одночасне призначення терфенадину протипоказане хворим, які застосовують Дифлюкан®. Пацієнтам, які отримують Дифлюкан®, протипоказане призначення цизаприду.

**Належні заходи безпеки при застосуванні.** 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 застосуванням 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 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 ексфолювативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити. У поодиноких випадках, як і для інших азолів, були зареєстровані анафілактичні реакції.

Окремі азолі, включаючи флуконазол, впливають на подовження інтервалу QT на ЕКГ. Під час післяреєстраційних клінічних випробувань флуконазолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» у пацієнтів, які застосовували флуконазол. Ці повідомлення містили дані про серйозні ускладнення у пацієнтів за наявності сукупності факторів ризику, включаючи органічні захворювання серця, порушення електролітного обміну та необхідність супутньої терапії ускладнень, що виникли.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії флуконазол слід призначати з обережністю.

Пацієнти із захворюванням печінки, серця та нирок повинні проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Пацієнтам має бути повідомлено, що позитивна динаміка симптомів зазвичай розпочинається через 24 год. Однак, повне їх зникнення може відбутися за кілька днів. Якщо протягом декількох днів у пацієнта не відбулось покращання слід, звернутися до лікаря.

### Особливі застереження.

*Застосування у період вагітності або 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 приймали флуконазол у високих дозах (400–800 мг на добу) з приводу кокцидіомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та застосуванням флуконазолу не встановлений.

Слід уникати застосування флуконазолу у вагітних та жінок дітородного віку, без застосування контрацепції. При застосуванні під час 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 без нагляду лікаря не рекомендується.

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

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

### Спосіб застосування та дози.

*Дорослі*

Для лікування вагінального кандидозу Дифлюкан® приймають одноразово в дозі 150 мг.

*Пацієнти літнього віку*

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

*Застосування у хворих на ниркову недостатність*

Флуконазол виводиться, в основному, з сечею у незміненому вигляді. При одноразовому прийомі флуконазолу у хворих початковою та помірною ступенями ниркової недостатності змінювати дозу не потрібно.

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

**Передозування.** Повідомлялося про окремі випадки передозування флуконазолу. Так, у 42-річного пацієнта, інфікованого вірусом імунодефіциту людини, після прийому 8200 мг флуконазолу спостерігалися галюцинації та ексгібіційні параноїдальна поведінка. Хворий був госпіталізований, його стан нормалізувався за 48 год. У разі передозування рекомендуються негайне промивання

шлунка та симптоматичне лікування (у тому числі – підтримуючі засоби).

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

### **Побічні реакції.**

Зазвичай флуконазол добре переноситься пацієнтами.

Більшість пов'язаних з застосуванням флуконазолу розповсюджених небажаних ефектів були зареєстровані під час клінічних досліджень, лікування вагінальних кандидозів мали поширеність десь близько  $\geq 1\%$ .

*Центральна нервова система:* головний біль.

*Травна система:* біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

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

*Кровотворна та лімфатична системи:* лейкопенія, включаючи нейтропенію та агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

*Імунна система:* анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набрякання обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка.

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

*Центральна та периферична нервові системи:* запаморочення, судоми, порушення смаку.

*Серцева система:* подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

*Травна система:* блювання.

*Печінка/жовчовидільна система:* печінкова недостатність, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, жовтяниця.

*Шкіра та її придатки:* алопеція, ексфолюативні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.**

Наведені нижче взаємодії виникають при багаторазовому прийомі препарату і не були відмічені при одноразовому застосуванні.

Пацієнти, які одночасно застосовують інші лікарські засоби, повинні проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

#### *Антикоагулянти*

У здорових чоловіків-добровольців, які застосовували варварин, флуконазол збільшував протромбіновий час на 12 %. У постреєстраційних дослідженнях були повідомлення про кровотечі (утворення гематом, кровотечі з носа, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія та мелена), пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол одночасно з варфарином. Потрібен пильний контроль за протромбіновим часом у хворих, котрі застосовують кумаринові антикоагулянти.

#### *Азитроміцин*

Не було зареєстровано значущих фармакокінетичних взаємодій між флуконазолом та азитроміцином (дослідження на групі 18 здорових добровольців, які одночасно застосовували азитроміцин у дозі 1200 мг та флуконазол у дозі 800 мг перорально).

#### *Бензодіазепіни (короткої дії)*

При призначенні мідазоламу внутрішньо застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психомоторних реакцій. Цей ефект мідазоламу більш виражений при прийомі флуконазолу в капсулах, порівняно з флуконазолом, який вводився

внутрішньовенно. Якщо пацієнту, який отримує лікування флуконазолом, необхідно призначити бензодіазепін, дозу останнього слід зменшити, а за пацієнтом встановити пильне спостереження.

#### *Цизаприд*

При одночасному застосуванні флуконазолу та цизаприду описані випадки небажаних реакцій з боку серця, у тому числі і пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Одночасне призначення 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20 мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значущого зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу QT. Пацієнтам, котрі отримують флуконазол, призначення цизаприду протипоказане.

#### *Циклоспорин*

За даними кінетичного дослідження, у пацієнтів після трансплантації нирок флуконазол у дозі 200 мг/добу повільно збільшував концентрацію циклоспорину. Однак у ході іншого дослідження при багаторазовому застосуванні флуконазолу по 100 мг/добу змін рівня циклоспорину у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку не відзначали. При лікуванні флуконазолом рекомендується проводити моніторинг концентрації циклоспорину в крові.

#### *Гідрохлортіазид*

При дослідженні кінетики взаємодії у здорових добровольців, які застосовували флуконазол, багаторазове застосування гідрохлортіазиду призводило до підвищення концентрації флуконазолу в плазмі на 40 %. Результати цих досліджень не дають підстав коригувати дозовий режим застосування флуконазолу у пацієнтів, які паралельно застосовують діуретини, але лікарі не повинні забувати про можливу взаємодію.

#### *Пероральні контрацептиви*

Флуконазол у дозах 50 та 200 мг/день не впливає на ефективність комбінованих оральних контрацептивів, площа під кривою «концентрація–час» (AUC) для етинілестрадіолу та норетиндрону зростає на 40 % та 24 % відповідно. При застосуванні флуконазолу у дозі 300 мг один раз на тиждень AUC етинілестрадіолу та норетиндрону зростає на 24 % 13% відповідно. Малоімовірно, що багаторазовий прийом флуконазолу у наведених дозах мав негативний вплив на ефективність комбінованих пероральних контрацептивів.

#### *Фенітоїн*

Одночасне призначення Дифлюкану® і фенітоїну може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня. Якщо необхідне поєднане застосування двох препаратів, потрібен моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози для забезпечення терапевтичної концентрації у сироватці крові.

#### *Рифабутин*

Повідомлялося про взаємодію флуконазолу та рифабутину, результатом якої було підвищення сироваткових рівнів останнього.

При одночасному призначенні флуконазолу та рифабутину описані випадки ув'єту.

Слід пильно наглядати за хворими, які отримують рифабутин та флуконазол одночасно.

#### *Рифампіцин*

Одночасне призначення флуконазолу і рифампіцину призвело до зменшення AUC (площа під кривою «концентрація–час») на 25 % і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу на 20 %. У хворих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, необхідно розглянути доцільність збільшення дози останнього.

#### *Препарати сульфонілсечовини*

Флуконазол при одночасному прийомі подовжував період напіввиведення пероральних препаратів

сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) у здорових добровольців. Флуконазол й пероральні сульфонілсечовинні препарати можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але при цьому треба зважати на можливий розвиток гіпоглікемії.

#### *Такролімус*

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, котрі отримують такролімус і флуконазол одночасно.

#### *Терфенадин*

У клінічному дослідженні доза 200 мг флуконазолу була недостатньою для подовження QT інтервалу. Інше дослідження продемонструвало, що флуконазол у дозі 400 мг на добу або більше збільшує концентрацію терфенадину в плазмі при одночасному застосуванні.

Виходячи з потенційної можливої серйозності взаємодії, прийом терфенадину протипоказаний у пацієнтів, які приймають флуконазол. Пацієнтам, котрі застосовують флуконазол, призначення терфенадину протипоказане.

#### *Теофілін*

Застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну із плазми на 18 %. При лікуванні флуконазолом хворих, які застосовують теофілін у високих дозах, або хворих з підвищеним ризиком токсичної дії теофіліну, необхідно спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їхній появі терапію потрібно змінити належним чином.

#### *Зидовудин*

AUC (площа під кривою «концентрація/час») зидовудину значно зростає у разі одночасного застосування із флуконазолом. За хворими, які застосовують таку комбінацію, необхідно спостерігати з метою виявлення побічної дії зидовудину.

#### *Астемізол*

Застосування флуконазолу пацієнтами, які одночасно приймають астемізол або інші препарати, що метаболізуються системою цитохрому P<sub>450</sub>, може супроводжуватися підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові. За відсутності достовірної інформації, слід діяти обережно під час одночасного призначення флуконазолу. Пацієнти, повинні перебувати під пильним спостереженням.

Дослідження взаємодії показали, що для флуконазолу, який приймається разом з їжею, циметидином, антацидами, та застосовується одночасно тотальне опромінення всього організму після трансплантації кісткового мозку, практично не змінюються абсорбційні властивості. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, тому взаємодія є потенційно можливою.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці, при температурі не вище +25°C.

**Упаковка.** 1 капсула в алюмінієвій блістерній упаковці.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** Пфайзер Пі.Джі.Ем., Франція.

**Місцезнаходження.** Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France.(Франція).