ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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: титану діоксид (Е 171), барвник патентований синій V (Е 131), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули з корпусом та ковпачком світло-блакитного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору.

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. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу у 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 проявляв клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів чи на відповідь на стимуляцію адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово 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 чутливость до флуконазолу. тоді як *Candida krusei* та *Candida auris* стійкі до флуконазолу.

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

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 та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між площею під кривою (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 штамами, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

Механізм резистентності

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу MIK 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 природню стійкість (*Candida krusei*) або для нових видів (*Candida auris*).

Контрольні точки (відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості

до антимікробних засобів (EUCAST))

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida* (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 ≤ /R >*						*Контрольні точки, не пов'язані із певним видом*[a] *S ≤ /R >*
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicals*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16		2/4	2/4	2/4

S чутливий;

R резистентний;

α – 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, 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 (≤ 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 і 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. Пікова концентрація у плазмі

крові 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 грибковий 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-й 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 з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Також флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Виведення

Період напіввиведення ($T_{½}$) флуконазолу з плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий T½ препарату з плазми крові дає можливість разового 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) T½ 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 %.

Лактація

Концентрації флуконазолу у плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг флуконазолу оцінювали у ході фармакокінетичного дослідження з участю десяти жінок у періоді 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 матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з 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 разового 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 близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній T½ флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об’єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий T½ з плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним з періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об’єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив близько 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 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін’єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній T½ становив 74 години (44–185) в перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (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±20,3 мкг*год/мл. Середній T½ – 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»):

- гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною.

- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.

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

Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

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 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів

Цизаприд: повідомляли 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 QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у 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 зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та 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 спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити 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 раптового летального наслідку. 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 раптового летального наслідку. 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. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози 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, циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадки 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 T½ флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

– *Вплив в флуконазолу на інші лікарські засоби*

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором CYP2C19. Окрім спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, описаних нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 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 періодом напіввиведення.

Аброцитиніб

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

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалося двократне збільшення AUC_{10}, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

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

Амфотерицин B: одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом

призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли 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 спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триазолам: призначення 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 у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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 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 целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

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

креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні з участю 12 здорових добровольців було продемонстровано, що 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 креатинкіази, 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/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. 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 Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалося значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), 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.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, 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 AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомляли 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 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 повідомляли 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. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: при одночасному застосуванні флуконазол пролонгує T½ пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль глюкози в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: у плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів 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, слід 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 флуконазол). Тому рекомендовано зменшити дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу в комбінаціях з 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 відповідних досліджень не проводили, флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку 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 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 дня) та флуконазолу перорально (400 мг в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} 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, пов'язаних 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. T½ 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: у ході відкритого рандомізованого трьохстороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: проводили 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалося збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Особливості застосування.

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 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 режиму дозування для лікування таких захворювань немає.

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо режиму дозування 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. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

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

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі і флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу ($I_{кг}$). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Дифлазон® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що подовжують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і подовжує інтервал QTc 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 повідомляли про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинофілією 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 із 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 Р450. Флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C9 та ферменту CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують Дифлазон® та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів 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, що є наслідком відмови від застосування флуконазолу. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

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 аборту 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 перорального флуконазолу в I триместрі був пов'язаний з невеликим підвищенням ризику 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) у разі прийому 150 мг флуконазолу перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23-3,17) у разі застосування 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 кокцидіоїдомікозу. 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 слід 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 до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг.

Годування груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Дифлазон® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність

Флуконазол не впливає на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу препарату Дифлазон® на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування препарату Дифлазон® (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослі

Препарат застосовувати перорально у дозі 150 мг одноразово.

Пацієнти літнього віку

При відсутності ознак порушення функції нирок для лікування даної категорії пацієнтів застосовують звичайну дозу для дорослих.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незмінному вигляді. При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей

не встановлені. Наявна на даний час інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

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 з 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 еозинофілією і системними проявами (DRESS) у зв’язку з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту

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

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

Гепатобіліарні розлади

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив’янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень з участю дітей співставні з такими у дорослих.

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

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 капсули у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto,

Slovenia.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Дифлазон®

(Diflazon®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол;

1 капсула містить флуконазолу 50 мг або 100 мг, або 150 мг;

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

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

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 50 мг: капсули з корпусом білого кольору та ковпачком світло-блакитного кольору,

наповнені порошком від білого до майже білого кольору;

капсули по 100 мг: капсули з корпусом білого кольору та ковпачком блакитного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору;

капсули по 150 мг: капсули з корпусом та ковпачком світло-блакитного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору.

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. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Застосування флуконазолу у 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 проявляв клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів чи на відповідь на стимуляцію адренокортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово 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 чутливость до флуконазолу. тоді як *Candida krusei* та *Candida auris* стійкі до флуконазолу.

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

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 та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між площею під кривою (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 штамами, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

Механізм резистентності

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні 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 природню стійкість (*Candida krusei*) або для нових видів (*Candida auris*).

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

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida* (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 ≤ /R >*						*Контрольні точки, не пов'язані із певним видом*[a] *S ≤ /R >*
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicals*	

Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/16		2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R резистентний;

α – 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, 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 (≤ 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 і 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. Пікова концентрація у плазмі крові 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 грибковий 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-й 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 з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Також флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Виведення

Період напіввиведення ($T_{½}$) флуконазолу з плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий T½ препарату з плазми крові дає можливість разового 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) T½ 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 %.

Лактація

Концентрації флуконазолу у плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг флуконазолу оцінювали у ході фармакокінетичного дослідження з участю десяти жінок у періоді 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 матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з 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 разового 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 близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній T½ флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий T½ з плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним з періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив близько 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 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній T½ становив 74 години (44–185) в перший день, потім зменшився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (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±20,3 мкг*год/мл. Середній T½ – 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;

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

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

– вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивний, коли місцева терапія не є доцільною;

– кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

– дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

– дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доцільним.

Профілактика таких захворювань у дорослих:

– рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;

– рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

– зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадків на рік);

– 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 «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

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

Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Терапію препаратом Дифлазон® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак 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 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів

Цизаприд: повідомляли 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 QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у 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 зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та 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 спричиняти подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити 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 раптового летального наслідку. 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 раптового летального наслідку. 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. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози 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, циметидину, антацидів або подальше опромінення усього тіла для пересадки 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 T½ флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

– *Вплив в флуконазолу на інші лікарські засоби*

Флуконазол є помірним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та CYP3A4.

Також флуконазол є потужним інгібітором CYP2C19. Окрім спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, описаних нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 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 періодом напіввиведення.

Аброцитиніб

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

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалося двократне збільшення AUC_{10}, можливо, через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 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: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли 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 спостерігалося двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянту.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триазолам: призначення 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 у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно.

При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалося потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

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 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 целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

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

Фентаніл: повідомляли про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні з участю 12 здорових добровольців було продемонстровано, що 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 креатинкіази, 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/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалося збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. 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 концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалося значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (E-31 74), 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.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, 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 AUC_{24} фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомляли 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 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 повідомляли 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. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: при одночасному застосуванні флуконазол пролонгує T½ пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль глюкози в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.

Теофілін: у плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів 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, слід 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 флуконазол). Тому рекомендовано зменшити дозу тофацитинібу до 5 мг 1 раз на добу в комбінаціях з 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 відповідних досліджень не проводили, флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретиноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку 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 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 дня) та флуконазолу перорально (400 мг в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} 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, пов’язаних 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. T½ 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: у ході відкритого рандомізованого трьохстороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив

азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: проводили 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалося збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Особливості застосування.

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 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 режиму дозування для лікування таких захворювань немає.

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо режиму дозування 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. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов’язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

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

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі і флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу ($I_{кг}$). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Дифлазон® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що подовжують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і подовжує інтервал QTc 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 повідомляли про розвиток таких ексфоліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинофілією 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 із 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 ферменту CYP2C9 та ферменту CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід

спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують Дифлазон® та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів 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, що є наслідком відмови від застосування флуконазолу. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

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 аборту 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 перорального флуконазолу в I триместрі був пов’язаний з невеликим підвищенням ризику 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) у разі прийому 150 мг флуконазолу перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23-3,17) у разі застосування 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 кокцидіоїдомікозу. 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 слід 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 до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годування груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Дифлазон® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність

Флуконазол не впливає на фертильність самців та самок щурів.

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

Досліджень впливу препарату Дифлазон® на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування препарату Дифлазон® (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза флуконазолу залежить від природи та тяжкості грибкової інфекції. Лікування інфекцій, які потребують багаторазового прийому препарату, має продовжуватися до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Препарат застосовувати перорально (капсули) або внутрішньовенно шляхом інфузії (розчин для інфузій). 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.

Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослі

Криптококоз

- Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримуюча доза – 200–400 мг 1 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 1 раз на добу протягом необмеженого часу.

Кокцидіоїдоз

Рекомендована доза становить 200–400 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяців або довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг на добу.

Інвазивні кандидози

Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день. Підтримуюча доза – 400 мг 1 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 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

- Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100–200 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 14–30

днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.

- Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг 1 раз на добу протягом 7–21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування можна збільшити.

- Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів.

- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг 1 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 1 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

Рекомендована доза становить 200–400 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм^3.

Генітальні кандидози

- Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт: рекомендована доза становить 150 мг одноразово.

- Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на 3 дні. Всього слід застосувати 3 дози (1-й день, 4-й день та 7-й день). Після цього слід застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Дерматомікози

- Мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень, або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.

- Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг на добу протягом 2–4 тижнів.

- Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, поки на місці інфікованого нігтю не виросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може

бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається зміненою.

Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією

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/мм^3.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок

При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу 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 добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до таблиці нижче:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	*Відсоток 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 застосовувати з обережністю 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.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Дифлазон® 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.

Діти віком від 5 до 11 років

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/ 1 раз на добу. Початкову дозу можна застосовувати в перший день з метою більш швидкого досягнення рівноважної концентрації.

Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6–12 мг/кг 1 раз на 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 1 раз на добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг 1 раз на добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

Діти віком від 12 років

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100, 200 та 400 мг дорослим та доз 3, 6 та 12 мг/кг 1 раз на добу дітям призводить до досягнення співставної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Діти.

Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай можливо у віці від 5 років (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 з 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 еозинофілією і системними проявами (DRESS) у зв'язку з лікуванням флуконазолом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту

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

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

Гепатобіліарні розлади

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень з участю дітей співставні з такими у дорослих.

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

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 50 мг: по 7 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

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

Капсули по 150 мг: по 2 або по 4 капсули у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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