

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Дифлазон®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дифлазон®

Международное непатентованное или группировочное наименование: флуконазол

Лекарственная форма: капсулы

Состав

на одну капсулу 50 мг/150 мг:

Действующее вещество: флуконазол 50,00 мг/150,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат

Состав твердых желатиновых капсул № 4/№ 1:

Корпус капсулы: титана диоксид (E171), краситель синий патентованный (E131) (для капсул 150 мг), желатин

Крышечка капсулы: титана диоксид (E171), краситель синий патентованный (E131), желатин

Описание

Капсулы 50 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 4. Корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы светло-голубого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 150 мг:

Твердые желатиновые капсулы № 1. Корпус и крышечка капсулы светло-голубого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения; производные триазола и тетразола

Код АТХ: J02AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом P450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома P450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома P450 млекопитающих.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависящих от цитохрома P450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение до 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренкортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев.

Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

Фармакодинамические эффекты

Чувствительность in vitro

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность в условиях *in vitro* в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Для грибов рода *C. glabrata* и *C. guilliermondii* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) флуконазола является более высокой, в то время как *C. krusei* имеет природную устойчивость к воздействию флуконазола. Недавно появившиеся виды грибка *C. auris* сравнительно устойчивы к воздействию флуконазола.

Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемических плесневых грибов *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

При приеме внутрь флуконазол проявляет активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.* (включая

генерализованный кандидоз у животных с подавленным иммунитетом), *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.*

Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и подавленным иммунитетом.

Резистентность

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые участвуют в биосинтезе эргостерола. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюкс) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR.

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к *Candida glabrata* обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых МИК определяется как промежуточная (16–32 мг/л), рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Пограничные значения чувствительности

Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* («Обоснование

применения флуконазола EUCAST (2020)» — редакция 3; комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам, противогрибковым препаратам, таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04 февраля 2020 г.).

Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже:

Противогрибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч≤P>) в мг/л					Границы чувствительности, которые не зависят от вида ^А Ч ≤P > в мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	0,002/32*	–	2/4	2/4	2/4

Ч – чувствительный; P – резистентный.

^А – границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения у организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

Прочерк – не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

* – значительное число инфекций вызваны *C. glabrata*, для которого значения МИК флуконазола составляют 2–32 мг/л при отсутствии механизмов резистентности. Поскольку существует мало лекарственных средств, подходящих для лечения инфекций мочевыводящих путей и инфекций слизистых оболочек, подлежащих лечению в условиях первичной медицинской помощи, флуконазол может быть подходящим выбором. В случаях, когда флуконазол является единственным доступным противогрибковым средством для лечения инфекций, вызванных *C. glabrata*, может потребоваться применение более высокой дозы препарата.

Недостаточно доказательств того, что следующие штаммы являются хорошими мишенями для терапии флуконазолом: *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*.

Пограничные значения чувствительности согласно критериям ИКЛС

Пограничные значения чувствительности (Ч), признанные Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС), одинаковы, за исключением вида *C. glabrata*, для которого не установлены пограничные значения Ч, только признано пограничное значение чДз (чувствительный дозозависимый) ≤ 32 мг/л. ИКЛС также определяет пограничное значение чДз, равной 4 мг/л, для видов *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*, и ≥ 8 мг/л как значение резистентности (Р) для этих трех видов (ИКЛС). Нормативные показатели для определения противогрибковой чувствительности плесневых грибов. 1-й выпуск. ИКЛС дополнение М60 (ISBN 1-56238-828-2 [Print]; ISBN 1-56238-829-0 [Electronic]). Институт Клинических и Лабораторных Стандартов, 950 Вест Вэлли Роуд, Сьюит 2500, Вайне, Пенсильвания 19087 США, 2017).

Пограничные значения чувствительности согласно критериям Food and Drug Administration (FDA) (Требования FDA США для USPI)

FDA Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС, хотя не использует терминологию чДз и рассматривает эти значения как «промежуточные» (I) (<https://www.fda.gov/STIC>).

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90 % от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5–1,5 часа после приема флуконазола натошак, а период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 30 часов. 90 % равновесной концентрации достигаются к 4–5 дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки). Максимальная концентрация флуконазола в слюне при приеме капсулы достигается через 4 часа.

Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню.

Распределение

Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11–12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80 % от его концентраций в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, лишь 11 % флуконазола выводится почками в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), а также мощным ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Препарат выводится в основном почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина (КК). Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю – при других показаниях. В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг флуконазола. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, составляющей приблизительно 98 % от концентрации флуконазола в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация составляла 2,61 мг/л по истечении 5,2 часов после приема препарата.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических

исследований, существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) и дозой флуконазола. Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение кандидоза полости рта и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично, лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) T_{1/2} препарата увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Пациенты пожилого возраста

Было установлено, что при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигалась через 1,3 часа после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC – 76,4 ± 20,3 мкг ч/мл, а средний T_{1/2} – 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что вероятно связано с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max}.

КК (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0–24 часа, 22 %), и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	Доза (мг/кг)	Период полувыведения (час)	Площадь под кривой «концентрация-время» (мкг·ч/мл)
9 месяцев – 13 лет	Однократно – внутрь 2 мг/кг	25,0	94,7

9 месяцев – 13 лет	Однократно – внутрь 8 мг/кг	19,5	362,5
Средний возраст 7 лет	Множественно – внутрь 3 мг/кг	15,5	41,6

Показания к применению

Препарат Дифлазон® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- слизистый кандидоз, в т. ч. орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кожно-слизистый кандидоз;
- хронический атрофический кандидоз ротовой полости (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозы, в т. ч. дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожный кандидоз, когда показано системное лечение;
- дерматофития ногтей (онихомикоз), когда лечение другими препаратами неприемлемо.

Препарат Дифлазон® показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластомами, проходящие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Препарат Дифлазон® показан для лечения у детей в возрасте от 3-х до 18 лет:

- флуконазол применяют для лечения слизистого кандидоза (орофарингеального

кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной флуконазолу структурой.
- Одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность.
- Появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями.
- Одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут.
- Потенциально проаритмические состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и контролируемых исследований применения флуконазола у беременных женщин не проводилось.

Во время беременности применения флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5–6 $T_{1/2}$) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, чьи матери получали флуконазол в дозе 150 мг однократно или повторно в первом триместре беременности. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400–800 мг/сут). Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца.

Период грудного вскармливания

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). $T_{1/2}$ препарата из грудного молока приблизительно равен $T_{1/2}$ из плазмы крови – 30 часов. Предполагаемая доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого молока составляет 150 мл/кг ежедневно) и рассчитанная в соответствии со средней пиковой концентрацией препарата в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг в день, что приблизительно равно 40 % рекомендованной неонатальной дозы (для детей младше 2 недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых оболочек.

Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема высокой дозы флуконазола. При принятии решения о назначении флуконазола на фоне грудного вскармливания следует принимать во внимание следующие факторы: пользу грудного вскармливания для здоровья и развития младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата Дифлазон® и возможность развития любых потенциальных нежелательных реакций у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы проглатывают целиком. Для капсул 150 мг: перед первым применением пациенты должны проконсультироваться с лечащим врачом.

Терапию можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противогрибковую терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

При переводе пациента с внутривенного применения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Суточная доза препарата Дифлазон® зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжить до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Больным синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом обычно необходима поддерживающая терапия для профилактики рецидивов инфекции.

Применение у взрослых

1. При *криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации* в 1-й день обычно применяют препарат в дозе 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг один раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта, при криптококковом менингите лечение обычно продолжают, по крайней мере, в течение 6–8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
Для профилактики рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива после завершения полного курса первичного лечения терапию препаратом Дифлазон® в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение неопределенного периода времени.
2. При *кокцидиомикозе* может потребоваться применение препарата Дифлазон® в дозе 200–400 мг/сут. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально, может длиться до 2-х лет, она составляет 11–24 месяца *при кокцидиомикозе*, 2–17 месяцев – *при паракокцидиомикозе*, 1–16 месяцев – *при споротрихозе* и 3–17 месяцев – *при гистоплазмозе*.
3. При *кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях* насыщающая доза составляет 800 мг в 1-й день, последующая доза 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Общая рекомендация по длительности лечения кандидемии – 2 недели после первого

отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

Лечение слизистого кандидоза

- При *орофарингеальном кандидозе* насыщающая доза составляет 200–400 мг в 1-й день, последующая доза – 100–200 мг один раз в сутки в течение 7–21 дня. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.
- При *кандидурии* эффективная доза обычно составляет 200–400 мг/сут при длительности лечения 7–21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно использовать более длительные периоды терапии.
- При *хроническом кожно-слизистом кандидозе* применяют 50–100 мг в сутки до 28 дней лечения. В зависимости от тяжести лечения инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.
- При *кандидозе пищевода* насыщающая доза составляет 200–400 мг в 1-й день, последующая доза – 100–200 мг в сутки. Курс лечения составляет 14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной функции лечение можно продолжать в течение более длительного времени.
- Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов* препарат Дифлазон® применяют по 100–200 мг в сутки или 200 мг три раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.
- Для *предотвращения рецидивов кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов* препарат Дифлазон® применяют по 100–200 мг в сутки или 200 мг три раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически пониженным иммунитетом.
- При *хроническом атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов*, препарат Дифлазон® обычно применяют в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

- При *остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите* препарат Дифлазон[®] применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат Дифлазон[®] можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня – всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

Лечение дерматомикозов

- При инфекциях кожи, включая дерматофитию стоп, дерматофитию туловища, паховую дерматофитию, и при кандидозных инфекциях рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день. Длительность терапии обычно составляет 2–4 недели, при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия до 6 недель.
 - При разноцветном лишае рекомендуемая доза составляет 300–400 мг один раз в неделю в течение 1–3 недель. Альтернативной схемой лечения является применение препарата Дифлазон[®] по 50 мг один раз в день в течение 2–4 недель.
4. При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3–6 месяцев и 6–12 месяцев соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохранявшихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.
5. Для *профилактики кандидоза* у пациентов со злокачественными опухолями рекомендуемая доза препарата Дифлазон[®] составляет 200–400 мг один раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Для пациентов с высоким риском генерализованной инфекции, например, с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в сутки. Препарат Дифлазон[®] применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в мм³ лечение продолжают еще 7 дней.

Применение у детей

Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Для детей суточная доза препарата не должна превышать таковую для взрослых. Препарат Дифлазон[®] применяют ежедневно один раз в сутки.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза препарата Дифлазон[®] составляет

3 мг/кг один раз в сутки. В 1-й день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации можно применять ударную дозу 6 мг/кг.

Для лечения *инвазивного кандидоза и криптококкового менингита* рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Для подавления *рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИДом* рекомендованная доза препарата Дифлазон® составляет 6 мг/кг/сут.

Для *профилактики грибковых инфекций у детей* с подавленным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат Дифлазон® применяют по 3–12 мг/кг один раз в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении (см. дозу для взрослых, для детей с почечной недостаточностью – см. дозу для пациентов с почечной недостаточностью).

При невозможности правильного применения у детей лекарственной формы препарата Дифлазон® в виде капсул следует рассмотреть возможность замены на другие лекарственные формы препарата (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь или раствор для инфузий) в эквивалентных дозах.

Применение у пациентов пожилого возраста

При отсутствии признаков почечной недостаточности препарат Дифлазон® применяют в обычной дозе. Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 50 мл/мин) дозу препарата Дифлазон® корректируют как описано ниже.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата Дифлазон® следует первоначально назначить ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

КК (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса гемодиализа. В день, когда гемодиализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от КК) дозу препарата.

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата Дифлазон® следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых) в соответствии со

степенью выраженности почечной недостаточности.

Побочное действие

Критерии оценки частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Переносимость флуконазола обычно очень хорошая.

В клинических и пострегистрационных (*) исследованиях по изучению применения флуконазола отмечали следующие нежелательные реакции.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы**

редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

*Нарушения со стороны иммунной системы**: анафилаксия (включая ангионевротический отек).

*Нарушения метаболизма и питания**

редко – повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемиа.

Нарушения со стороны нервной системы

часто – головная боль;

нечасто – головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость;

редко – тремор.

Желудочно-кишечные нарушения

часто – боль в животе, диарея, тошнота, рвота*;

нечасто – метеоризм, диспепсия*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто – повышение активности aminotransфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы в плазме крови;

нечасто – желтуха*, холестаза, повышение концентрации билирубина в плазме крови;

редко – гепатотоксичность, в некоторых случаях с летальным исходом, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, гепатоцеллюлярное повреждение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто – кожная сыпь;

нечасто – кожный зуд, крапивница, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь (включая стойкую лекарственную сыпь);

редко – эксфолиативные поражения кожи*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек лица, алопеция*;

частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны сердца**

редко – удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

нечасто – миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто – слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД или рак, при лечении флуконазолом и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени (см. раздел «Особые указания»), однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о передозировке флуконазола; в одном случае у 42-летнего пациента, ВИЧ-инфицированного, после приема 8200 мг флуконазола появились галлюцинации и параноидальное поведение. Пациент был госпитализирован, его состояние нормализовалось в течение 48 часов.

Лечение

В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическая терапия (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном почками, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Однократное или многократное применение флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (антипирина) при их одновременном применении.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т. ч. желудочковая тахикардия типа «пируэт». Применение флуконазола в дозе 200 мг один раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг четыре раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и удлинению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате удлинения интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинение интервала QT на ЭКГ не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований в условиях *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований в условиях *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT на ЭКГ и в некоторых случаях с развитием желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, вследствие этого, к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Не рекомендуется применять следующие лекарственные средства

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. При одновременном применении с флуконазолом, как и с другими противогрибковыми препаратами азолового ряда, возможно развитие желудочковой аритмии типа «пируэт», поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность или избегать одновременного применения с флуконазолом

Амиодарон: применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

Лемборексант: одновременное применение с флуконазолом приводит к увеличению C_{max} и AUC лемборексанта примерно в 1,6 и 4,2 раза соответственно, что, как ожидается, приведет к увеличению риска нежелательных реакций, таких как сонливость. Следует избегать одновременного применения флуконазола и лемборексанта.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола

Одновременно принимаемые препараты, влияющие на фармакокинетику флуконазола

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности $T_{1/2}$ флуконазола – на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Одновременно принимаемые препараты, на фармакокинетику которых влияет флуконазол

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным

медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4–5 дней после отмены препарата Дифлазон® в связи с длительным его $T_{1/2}$.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, удлинение $T_{1/2}$ алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в плазме крови можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, и антагонизм при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение данных результатов неясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства (производные азола), флуконазол при одновременном применении с варфарином, повышает протромбиновое время (на 12 %), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты или индандион, необходимо постоянно контролировать показатель протромбинового времени в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы антикоагулянта.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама в плазме крови и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении внутривенно. При необходимости одновременной терапии с бензодиазепинами у пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать за состоянием пациента с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном применении однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает АУС триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} – на 20–32 % и $T_{1/2}$ – на 25–50 % вследствие угнетения метаболизма триазолама. Может потребоваться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации в плазме крови/эффекта.

Невирапин: одновременный прием флуконазола и невирапина увеличивает приблизительно на 100 % экспозицию невирапина по сравнению с контрольными данными по отдельному применению невирапина. Из-за риска повышенного выделения невирапина при сопутствующем применении лекарственных препаратов необходимы некоторые предосторожности и тщательное наблюдение за пациентами.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК): некоторые БМКК (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию БМКК. Рекомендован контроль развития нежелательных реакций.

Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина в плазме крови. Однако при многократном применении флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина в плазме крови у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина в плазме крови.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила в плазме крови может привести к угнетению дыхательной функции.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости

одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. В случае значительного увеличения концентрации КФК в плазме крови, или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в 3 раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раз. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом рецепторов ангиотензина II. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): C_{max} и AUC флурбипрофена в плазме крови увеличиваются на 23 % и 81 % соответственно. Аналогично: C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15 % и 82 % соответственно, при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг).

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба в плазме крови увеличиваются на 68 % и 134 % соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом СYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может потребоваться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных явлений и проявлений токсичности, связанных с НПВП.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут увеличивать риск развития его токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удастся избежать,

необходимо уменьшить дозу ибрутиниба, как указано в инструкции по медицинскому применению ибрутиниба, на время применения флуконазола и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на концентрацию гормонов в плазме крови не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно, а при применении 300 мг флуконазола один раз в неделю AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона в плазме крови возрастают на 24 % и 13 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина в плазме крови. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в сыворотке крови.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: AUC саквинавира в плазме крови повышается приблизительно на 50 %, C_{max} – на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с

ингибированием печеночного метаболизма изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: одновременное применение флуконазола и сиролимуса может привести к повышению концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса изоферментом CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол приводит к удлинению $T_{1/2}$ препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) для приема внутрь. Пациентам с сахарным диабетом можно назначать одновременное применение флуконазола и препаратов сульфонилмочевины для приема внутрь, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови и при необходимости коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутри) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего до 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Пациентов, одновременно принимающих такролимус внутрь и флуконазол, следует тщательно наблюдать. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в плазме крови.

Теofilлин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина у пациентов и при необходимости скорректировать терапию соответствующим образом.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 (например, флуконазол). Может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %, C_{max} в плазме крови на 80 %) при совместном применении толваптана, субстрата изофермента CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора изофермента CYP3A4. При этом

существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана в соответствии с инструкцией по применению толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкрестина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательной реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью транс-ретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина в плазме крови на 84 % и 74 % соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен замедлением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИДом и СПИД-ассоциированным комплексом (ARC) установлено значительное увеличение в плазме крови AUC зидовудина (20 %).

Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления нежелательных реакций зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг два раза в сутки в 1-й день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в 1-й день, затем по 200 мг/сут в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению C_{max} и AUC вориконазола в плазме крови на 57 % и 79 % соответственно. Данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Исследования взаимодействия флуконазола (для приема внутрь) при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленные взаимодействия установлены при многократном применении флуконазола; взаимодействия с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола неизвестны.

Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Особые указания

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, *Candida krusei*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Во время беременности следует избегать применения флуконазола, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Необходимо рассмотреть эффективные методы контрацепции у женщин детородного возраста в течение всего периода лечения и приблизительно в течение недели (5–6 T^{1/2}) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в том числе с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с применением флуконазола, не отмечено их явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие препарата обычно было обратимым, признаки его исчезали после прекращения терапии. Пациентов, у которых во время лечения препаратом Дифлазон[®] нарушаются показатели функции печени, необходимо наблюдать с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с применением флуконазола, препарат Дифлазон[®] следует отменить.

Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Во время лечения флуконазолом у пациентов в редких случаях развивались эксфолиативные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения

поверхностной грибковой инфекции кожной сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат Дифлазон[®] следует отменить. При появлении кожной сыпи у пациентов с инвазивными или системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить препарат при появлении буллезных поражений или многоформной экссудативной эритемы. Сообщалось о лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), связанными с лечением флуконазолом (см. раздел «Побочное действие»).

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT посредством ингибирования тока калиевых каналов внутреннего выпрямления. Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При применении флуконазола удлинение интервала QT и мерцание или трепетание желудочков отмечали очень редко у пациентов с тяжелыми заболеваниями с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Повышенный риск развития угрожающей жизни желудочковой аритмии и полиморфной желудочковой тахикардии может возникнуть у пациентов с гипокалиемией и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата Дифлазон[®] рекомендуется проконсультироваться с врачом.

При применении флуконазола в дозе 150 мг при вагинальном кандидозе пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 часа, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. При одновременной

терапии лекарственными препаратами с узким терапевтическим профилем, метаболизирующимися изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Недостаточность коры надпочечников

Сообщалось о развитии недостаточности коры надпочечников у пациентов, получающих терапию другими азолами (например, кетоконазолом). У пациентов, получающих флуконазол, наблюдались обратимые случаи недостаточности коры надпочечников.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 капсулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата Дифлазон[®] необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог.

Форма выпуска

Капсулы, 50 мг, 150 мг.

Капсулы 50 мг

По 7 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 блистеру помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Капсулы 150 мг

По 1 или 2 капсулы в блистере из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 блистеру (блистер по 1 или 2 капсулы) или по 2 блистера (блистер по 2 капсулы) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Капсулы 150 мг отпускают без рецепта (для терапии вагинального кандидоза).

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78