МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 013210/01-250821
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дифлазон®

Diflazon®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дифлазон®

Международное непатентованное или группировочное наименование: флуконазол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

на 1 мл раствора:

Действующее вещество: флуконазол 2,00 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 9,00 мг, вода для инъекций q.s. до 1,0 мл

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты для системного применения, производные триазола

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 грибковой системой цитохрома Р450 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 системы цитохрома Р450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства системы цитохрома Р450 млекопитающих.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от системы цитохрома Р450. Терапия флуконазолом в дозе 50 мг в сутки 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 в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию адренокортикотропного 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.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

В исследованиях на животных выявлена зависимость между значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и эффективностью в отношении экспериментальных микозов, обусловленных грибком рода *Candida.* В клинических исследованиях имело место практически линейное отношение 1 : 1 между AUC и дозой флуконазола. Существует хотя и прямая, но неполная взаимосвязь между показателем AUC или дозой и успешным клиническим ответом кандидоза полости рта и в меньшей степени кандидемии на терапию. Аналогичный метод лечения в меньшей степени подходит для лечения инфекций, вызванных штаммами с высокой МИК флуконазола.

Микробиология

Флуконазол продемонстрировал активность в условиях *in vitro* и при клинических инфекциях в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida tropicalis); Candida glabrata* проявляет сниженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *Candida krusei* и *Candida auris* резистентны к флуконазолу. Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii,* а также против эндемических плесневых грибков *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis.*

При внутривенном (в/в) введении 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); *Microsporutn* spp. и *Trychophyton* 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.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

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 посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) 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.

Candida krusei следует рассматривать как резистентную к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола. Полностью не определены механизмы резистентности у некоторых резистентных (*C. krusei*) или потенциально резистентных (*C. auris*) грибов рода *Candida*.

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 к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы

чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document (2020 г.)» – редакция 3; Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам, (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК (2020-02-04)» – редакция 9.0). 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≤/Р>) в мг/л**						**Границы чувствительности, которые не зависят от вида[A] (Ч ≤/Р >) в мг/л**
	Candida albicans	*Candida dublini-ensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsi-losi*	*Candida tropica-lis*	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001*/ 16	–	2/4	2/4	2/4

«Ч» – чувствительный; «Р» – резистентный.

[A] – 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.

* – *C. glabrata* относится к возбудителям категории «П». Значения МИК для *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивые, если они превышают 16 мг/л. Значения чувствительности (≤ 0,001 мг/л) указаны, чтобы избежать ошибочного определения штаммов категории «П» как чувствительные («Ч»). «П» – чувствительный с повышенной экспозицией; микроорганизм классифицируется как чувствительный с повышенной экспозицией в том случае, если существует высокая вероятность успешного исхода терапии, поскольку экспозиция препарата увеличивается за счет коррекции режима

дозирования или за счет концентрации препарата в месте локализации инфекции.

Пограничные значения чувствительности (согласно критериям Института Клинических и Лабораторных Стандартов (ИКЛС))

Нормативные показатели определения противогрибковой чувствительности плесневых грибков. 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, Сюит 2500, Вайне, Пенсильвания 19087 США. 2017).

Пограничные значения чувствительности согласно критериям FDA (Требования FDA США для USP1)

Food and Drug Administration (FDA) Соединенных Штатов Америки принимает пограничные значения Ч и Р ИКЛС, хотя не использует терминологию чДз и рассматривает эти значения как «промежуточные» (1) (https://www.fda.gov/STIC).

Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и приеме внутрь. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума (C_{max}) через 0,5-1,5 часа после приема флуконазола натощак, а период полувыведения (T½) составляет около 30 часов. 90 % равновесной концентрации достигается к 4-5 дню после начала терапии (при многократном приеме препарата один раз в сутки).

Введение «ударной» дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко второму дню терапии. 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 кожи. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола в роговом слое 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 день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

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

Длительный Т½ из плазмы крови позволяет применять флуконазол один раз в сутки или один раз в неделю – при других показаниях.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика у женщин в период грудного вскармливания

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.

Фармакокинетика у детей

У детей были получены следующие значения фармакокинетических параметров:

Возраст	**Доза**	**Т½ (час)**	**Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (мкг·ч/мл)**
11 дней-11 месяцев	Однократно – в/в 3 мг/кг	23	110,1
5-15 лет	Многократно – в/в 2 мг/кг	17,4*	67,4*
5-15 лет	Многократно – в/в 4 мг/кг	15,2*	139,1*
5-15 лет	Многократно – в/в 8 мг/кг	17,6*	196,7*

* показатель, отмеченный в последний день

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили в/в в дозе 6 мг/кг каждый третий день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в отделении интенсивной терапии. Средний Т½ составлял 74 часа (в пределах 44-185 часов) в первый день, с уменьшением на 7 день в среднем до 53 часов (в пределах 30-131 часов) и на 13 день в среднем до 47 часов (в пределах 27-68 часов).

Значение AUC составляло 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в первый день, затем увеличивалось до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7 день и снижалось в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13 дню.

Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в первый день, затем увеличивался в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7 день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13 день.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста

При однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь у пациентов пожилого возраста в возрасте 65 лет и старше, некоторые из которых одновременно принимали диуретики, C_{max} в плазме крови 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 T½ – 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов, что, вероятно, связано с пониженной почечной функцией, характерной для пациентов пожилого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и C_{max} в плазме крови.

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

Показания к применению

Препарат Дифлазон® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, в том числе орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, кандидурия и хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно.

Препарат Дифлазон® показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов;
- рецидив орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, получающие химиотерапию, или пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток).

Препарат Дифлазон® показан для применения у доношенных новорожденных, младенцев, детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Препарат Дифлазон® применяется для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой.

Препарат Дифлазон® можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, азольным соединениям со сходной флуконазолу структурой и/или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки 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 и хинидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 в сутки.
- Потенциально проаритмические состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и сопутствующая терапия, способствующая развитию подобных нарушений).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Во время беременности применение 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 T½) после принятия последней дозы препарата (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Сообщалось о случаях самопроизвольного аборта и развития врожденных аномалий у младенцев, матери которых применяли 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 лицевого отдела черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца.

Данные, полученные в результате лечения нескольких тысяч беременных женщин с применением совокупной дозы ≤ 150 мг флуконазола в первом триместре беременности, показывают, что общий риск возникновения пороков развития у плода не увеличивается. В одном крупномасштабном обсервационном когортном исследовании воздействие флуконазола для приема внутрь в первом триместре было связано с небольшим повышением риска пороков развития скелетно-мышечной системы, которое соответствовало приблизительно одному дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших лечение с применением совокупных доз ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими лечение лекарственными препаратами группы азолов для местного применения, и приблизительно четырем дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших лечение с применением совокупных доз 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ: 1,05-1,58) для флуконазола при приеме внутрь и 1,98 (95 % ДИ: 1,23-3,17) для доз флуконазола выше 450 мг.

Период грудного вскармливания

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным (см. подраздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). T½ препарата из грудного молока приблизительно равен T½ из плазмы крови – 30 часов. Предполагаемая

доза флуконазола, поглощаемая младенцем (с учетом того, что среднее количество потребляемого грудного 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 двух недель) или 13 % рекомендованной младенческой дозы при лечении кандидоза слизистых оболочек. Грудное вскармливание 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 младенца совместно с клиническими показаниями для назначения препарата Дифлазон® и возможность развития любых потенциальных побочных эффектов у младенца или влияние сопутствующей патологии матери на здоровье младенца.

Способ применения и дозы

Препарат Дифлазон® применяется только в условиях стационара.

Внутривенные инфузии.

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

Стерильно. Вводить в/в, путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин, выбор способа применения зависит от клинического состояния пациента. При переводе пациента с в/в введения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Препарат содержит 0,9 % раствор натрия хлорида. 1 флакон (100 мл) содержит 15,38 ммоль ионов натрия, что соответствует 17,7 % максимальной суточной дозы (2 г натрия) для взрослого человека, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Это следует учитывать пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

Суточная доза препарата Дифлазон® зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжить до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. У пациентов с ВИЧ инфекцией и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Применение у взрослых

При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях другой локализации в первый 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 6-8 недель. В случае лечения угрожающей жизни инфекции 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 флуконазолом в дозе 200 мг в сутки можно продолжать в течение неопределенного периода времени.

При кокцидиоидомикозе может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг в сутки. Для некоторых инфекций, в особенности с поражением мозговых оболочек, может рассматриваться доза 800 мг/сут. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 мес.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях насыщающая доза составляет 800 мг в первый день, последующая доза 400 мг в сутки. 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 кандидоза слизистой оболочки

При *орофарингеальном кандидозе* насыщающая доза – 200-400 мг в первый день, последующая доза – 100-200 мг один раз в сутки в течение 7-21 дней. При необходимости, пациентам с выраженным подавлением иммунной системы лечение можно продолжить в течение более длительного времени.

При *хроническом атрофическом кандидозе полости рта*, связанным 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 в сутки при длительности лечения 7-21 день. У пациентов с выраженным подавлением 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 инфекции или сопутствующего нарушения иммунной системы и инфекции можно использовать более длительные периоды терапии.

При *кандидозе пищевода* насыщающая доза 200-400 мг в первый 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 системы лечение можно продолжить в течение более длительного времени.

Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза* у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг три раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически сниженным иммунитетом.

Для *предотвращения рецидивов кандидоза пищевода* у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов флуконазол применяют по 100-200 мг в сутки или 200 мг три раза в неделю в течение неопределенного периода времени у пациентов с хронически сниженным иммунитетом.

*Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропении*екомендуемая доза флуконазола 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. Флуконазол применяют за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000 в $мм^3$, 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. Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки. При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый 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/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для лечения *рецидива криптококкового менингита* у детей больных синдромом приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) рекомендованная доза флуконазола 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 применяют по 3-12 мг/кг/сут 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).

Применение у подростков (в возрасте от 12 до 18 лет)

В зависимости от массы тела и возраста подбирается оптимальная доза. По данным фармакокинетики у детей более высокий клиренс флуконазола, чем у взрослых. Доза 100 мг/сут, 200 мг/сут и 400 мг/сут у взрослых соответствует дозе 3 мг/кг/сут, 6 мг/кг/сут и 12 мг/кг/сут у детей для получения сопоставимого системного воздействия.

Применение у детей в возрасте от 0 до 27 дней

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В период от 0 до 14 дней жизни препарат применяют в той же дозе (в мг/кг/сут), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 часа (максимальная доза 12 мг/кг/сут не должна быть превышена). Детям в возрасте от 14 до 27 дней ту же дозу вводят с интервалом 48 часов (максимальная доза 12 мг/кг/сут не должна быть превышена).

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 применении изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести «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 гемодиализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого сеанса гемодиализа

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

У детей с нарушением функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых) в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные данные применения флуконазола у пациентов с печеночной недостаточностью. В связи с этим при применении препарата Дифлазон® у данной категории пациентов следует соблюдать осторожность.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая ВОЗ:

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

Сообщалось о лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), связанными с лечением флуконазолом (см. раздел «Особые указания»).

В клинических и пострегистрационных (*) исследованиях флуконазола отмечали следующие побочные реакции:

Со стороны нервной системы:

часто – головная боль;

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

редко – тремор.

Со стороны пищеварительной системы:

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

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение сывороточной активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы;

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

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

Со стороны кожных покровов:

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 – DRESS-синдром.

Со стороны органов кроветворения:*

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

Со стороны иммунной системы:*

редко – анафилаксия (включая ангионевротический отек).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

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

Со стороны обмена веществ:*

редко – повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия;

нечасто – снижение аппетита.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

нечасто – миалгия.

Прочие:

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

У некоторых пациентов, особенно с серьезными заболеваниями, такими как СПИД или онкологические заболевания, 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

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

В случае передозировки проводится 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 в сутки одновременно с терфенадином следует проводить под тщательным медицинским контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется системой цитохрома Р450, 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 также 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 препаратами азолового ряда, возможно развитие аритмии (желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении 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 таких побочных реакций, 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 T½ флуконазола – на 20 %. У пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Одновременно принимаемые препараты, на фармакокинетику которых влияет флуконазол

Флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19 и умеренным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9. 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 T½.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и объема распределения, удлинение T½ 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 B: 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 не ясно.

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 антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и флуконазол, необходимо постоянно контролировать показатель протромбинового времени в период терапии и в течение 8 дней после одновременного применения. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов.

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 в/в применении. При необходимости одновременной терапии бензодиазепинами у пациентов, принимающих флуконазол, следует контролировать состояние пациента с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном применении однократной дозы триазолама флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50 %, C_{max} – на 20-32 % и T½ – на 25-50 % вследствие угнетения метаболизма триазолама. Может понадобиться 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 побочных эффектов.

Циклоспорин: у пациентов после трансплантации почки применение флуконазола в дозе 200 мг в сутки приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина в плазме крови. Однако при многократном применении флуконазола в дозе 100 мг в сутки 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.

Эверолимус: хотя данное взаимодействие не было изучено в условиях *in vivo* или *in vitro*, флуконазол может повышать концентрации эверолимуса в плазме крови путем ингибирования изофермента CYP3A4.

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.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут повысить риск развития его токсичности. Если применения препаратов в комбинации не удается избежать, необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (две капсулы) на время применения флуконазола и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

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 понадобиться 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 CYP2C9

(например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться 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.

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.

Ивакафтор: при одновременном применении с ивакафтором, стимулятором муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), наблюдалось увеличение экспозиции ивакафтора в три раза и экспозиции гидроксиметил-ивакафтора (M1) – в 1,9 раз. Пациентам, одновременно принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

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 понадобиться 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 T½ 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 крови и при необходимости – коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) 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 в/в. 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.

Теофиллин: 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 и при необходимости скорректировать терапию соответствующим образом.

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

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %, C_{max} в плазме крови на 80 %) при одновременном 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 и внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина 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 головного мозга при одновременном применении полностью транс-ретиноевой кислоты и флуконазола, которая исчезла 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 в сутки 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 побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг два раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки 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

Кандидоз

В исследованиях была показана увеличивающаяся распространенность инфекций, вызванных микроорганизмами вида *Candida*, отличающимися от *Candida albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *Candida krusei* и *Candida auris*) или проявляют сниженную чувствительность к флуконазолу (*Candida glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии вследствие неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим препарат, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Сообщалось о случаях суперинфекции, вызванной отличными от *Candida albicans* штаммами *Candida*, которые часто проявляют сниженную чувствительность (*Candida glabrata*) или резистентность к флуконазолу (например, *Candida krusei*, *Candida auris*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия для лечения инфекций.

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 T½) 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. Если у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции появилась кожная сыпь, 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 мультиформной экссудативной эритемы. Был зарегистрирован DRESS-синдром.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг в сутки 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.

Препарат Дифлазон®, раствор для инфузий совместим со следующими растворами:

- 20 % раствор декстрозы;
- раствор Рингера;
- раствор Хартмана;
- раствор калия хлорида в декстрозе;
- 4,2 % раствор натрия бикарбоната;
- аминофузин;
- 0,9 % раствор натрия хлорида.

Препарат Дифлазон® можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

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 изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента 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

Как известно, кетоконазол вызывает недостаточность коры надпочечников, и данное состояние, хотя и редко, также наблюдалось при применении флуконазола. Недостаточность коры надпочечников, связанная с сопутствующим лечением преднизоном, описана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Специальная информация о вспомогательных веществах

1 флакон (100 мл) препарата Дифлазон®, раствор для инфузий содержит 353,8 мг (15,38 ммоль) натрия, что соответствует 17,7 % максимальной суточной дозы (2 г натрия) для взрослого человека, рекомендованной ВОЗ. Это следует учитывать пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата Дифлазон® необходимо учитывать возможность развития головокружения и судорог при управлении транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 2 мг/мл.

По 100 мл препарата помещают во флакон из бесцветного стекла (тип I), укупоренный резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком (на боковой стороне которого указана серия не расфасованного препарата) и закрытый цветной пластмассовой крышкой с контролем первого вскрытия.

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

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

Фасовщик (Первичная упаковка)

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

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Выпускающий контроль качества

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т. В.