

05.12.14

НД РБ

5091 - 2015

myf

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для пациентов)

ДИФЛОКС

Наименование лекарственного средства

Дифлокс, Diflox



Международное непатентованное название: флуконазол

Качественный и количественный состав

1 капсула Дифлокса 50 мг содержит:

активные ингредиенты: флуконазол 50 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, крахмал, кремния диоксид коллоидный.

Состав капсулы: желатин, метилпарабен (E 218), пропилпарабен (E 216), апельсиновый желтый FCF (солнечный закат желтый, оранжево-желтый) (E 110), красный очаровательный (E 129), хинолиновый желтый WS (E 104), титана диоксид (E 171).

Фармацевтическая форма

Капсулы

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Дифлокс 50 мг

Твёрдые желатиновые капсулы, тело светло-желтого цвета, крышечка оранжевого цвета, с рисунком листа, состоящего из шести листочков, на теле и крышечке.

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковое средство для системного применения
КОД АТХ: J02AC01

Флуконазол является высокоселективным ингибитором ланостерол 14- α -деметилазы, изофермента цитохрома P-450. Функция данного фермента заключается в превращении ланостерола в эргостерол. Подавление функциональной активности данного фермента сопровождается нарушением образования эргостерина, участвующего в построении мембраны грибов. Накапливающиеся в результате 14- α -метилстеролы, нарушают плотную упаковку углеводородных цепей фосфолипидов, необходимую для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Эти эффекты обуславливают фунгистатический эффект флуконазола. Деметилаза клеток млекопитающих значительно в меньшей степени чувствительна к ингибирующему действию флуконазола.

Флуконазол продемонстрировал свою активность в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

Candida albicans

Candida parapsilosis

Cryptococcus neoformans

На различных моделях грибковых инфекций у животных флуконазол продемонстрировал свою эффективность при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.*,

включая генерализованный кандидоз у животных со сниженным иммунитетом; при инфекции *Cryptococcus neoformans*, включая внутричерепные инфекции, *Microsporum spp.*, и *Trichophyton spp.* Флуконазол также оказался эффективен на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, включая внутричерепные инфекции, и *Histoplasma capsulatum* у животных с нормальным и со сниженным иммунитетом. Были сообщения о неэффективности флуконазола при грибковых суперинфекциях, вызванных другими штаммами *Candida* (не *Candida albicans*, например *Candida krusei*, *Candida valida*, *Candida tropicalis*). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

Флуконазол высокоспецифичен в отношении Р-450 – зависимых ферментов грибковых клеток. При назначении в дозе 50 мг ежедневно на протяжении 28 дней не было обнаружено влияния на сывороточные концентрации тестостерона у мужчин и сывороточные концентрации стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг не оказывал клинически значимого эффекта на уровень эндогенных стероидов или на АКТГ - стимулированную секрецию стероидных гормонов у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры флуконазола при пероральном приеме близки к таковым при внутривенном введении. У здоровых добровольцев биодоступность флуконазола при пероральном применении составляет более 90% от уровня сывороточной концентрации при внутривенном введении. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Максимум плазменной концентрации достигается через 1-2 часа после приема, период полувыведения составляет, в среднем, 30 часов. Максимальная сывороточная концентрация при дозе 100 мг составляет 4-8 мкг/мл. Кажущийся объем распределения флуконазола приблизительно равен общему объему воды в организме. Степень связывания флуконазола с плазменными протеинами составляет 11-12%. Уровень 90% от равновесной концентрации достигается через 4-5 дней приема флуконазола. При назначении в первый день нагрузочной дозы (однократная доза дважды) 90% уровень от равновесной концентрации достигается на второй день терапии. После однократного или многократного перорального приема флуконазол хорошо проникает во все жидкие среды организма. Концентрация в грудном молоке, суставной жидкости, мокроте, вагинальном секрете, перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме крови. У здоровых добровольцев концентрация флуконазола в слюне была равна или несколько превышала таковую в плазме вне зависимости от дозы, способа и продолжительности введения. Концентрация препарата в СМЖ составляет 50-90% сывороточной. В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости концентрации достигают значений, превышающих концентрацию в плазме крови. У здоровых добровольцев выведение флуконазола осуществляется преимущественно почками, порядка 80% от принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой. При приеме в дозе 50 мг ежедневно однократно, концентрация флуконазола в крови спустя 12 дней приема составляет 73 мкг/г и через 7 дней после прекращения приема – 5,8 мкг/г. Около 11% экскретируется почками в виде метаболитов. Фармакокинетика флуконазола в значительной степени зависит от функции почек с наличием обратно пропорциональной зависимости между периодом полувыведения и клиренсом креатинина. У пожилых пациентов также возможно изменение фармакокинетических параметров при снижении функциональной активности почек.

Клинические свойства

Показания к применению

05.12.14

НД РБ

5091-2015

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Институт проблем дерматовенерологии
и косметологии

Лечение:

- Криптококковый менингит
- Кокцидиоидомикоз
- Инвазивный кандидоз
- Кандидоз слизистой полости рта, пищевода, кандидурия и хронический кандидоз слизистых оболочек
- Хронический атрофический кандидоз полости рта (вследствие ран от протезов)
- Вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий
- Кандидозный баланит
- Дерматомикозы, включая микозы стоп спортсмена, опоясывающий лишай и кандидоз кожи
- Онихомикоз

Профилактика:

- Рецидив криптококкового менингита у больных с высоким риском рецидива
- Рецидив кандидоза полости рта и пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов, подверженных высокому риску рецидива
- Профилактическое применение при рецидивирующем вагинальном кандидозе (4 и более эпизодов в год)
- Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, у пациентов со злокачественными гематологическими новообразованиями, получающими химиотерапию, или пациентов перед трансплантацией костного мозга)

Применение у новорожденных, младенцев, детей и подростков (от 0 до 17 лет):

Дифлокс капсулы используются для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и пищевода, инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозной инфекции у пациентов с иммунодефицитом. Дифлокс капсулы могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива.

Терапия продолжается до получения результатов посевов и других лабораторных исследований, далее терапия должна быть скорректирована.

Способ применения и дозировка

Капсулы Дифлокс следует проглатывать целиком независимо от приема пищи, запивая водой.

Дозировка должна быть основана на характере и тяжести грибковой инфекции. Лечение грибковых инфекций следует продолжать до того, пока результаты клинических проявлений или лабораторные анализы будут свидетельствовать об исчезновении заболевания. Недостаточный период лечения может привести к рецидиву активной инфекции.

Взрослые:

Криптококковый менингит: в первый день лечения назначают 400 мг, а затем 200-400 мг в сутки в течение 6-8 недель. В крайне тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 800 мг.

Поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов криптококкового менингита у больных с высоким риском рецидива:

- 200 мг в день
- на неопределенный срок суточная доза 200 мг

Кокцидиоидомикоз: 200-400 мг в сутки в течение 11-24 месяцев в зависимости от состояния больного. Допустимо увеличить дозу до 800 мг в сутки при некоторых инфекциях, особенно менингите.

Инвазивный кандидоз: назначают 800 мг в первый день лечения, далее 400 мг в сутки. Общая рекомендуемая продолжительность терапии составляет не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры и исчезновения клинических проявлений заболевания.

Кандидоз слизистой полости рта: первоначальная доза 200-400 мг в первый день, далее доза составляет 100-200 мг в день, лечение продолжают от 7 до 21 дней. Для пациентов с ослабленным иммунитетом могут использоваться более длительные периоды лечения.

Кандидоз пищевода: первоначальная доза 200-400 мг в первый день, далее доза составляет 100-200 мг в день, лечение продолжают от 14 до 30 дней.

Кандидурия: 200-400 мг в сутки, лечение продолжают от 7 до 21 дней. Для пациентов с ослабленным иммунитетом могут использоваться более длительные периоды лечения.

Хронический атрофический кандидоз: 50 мг в день в течение 14 дней.

Хронический кандидоз слизистых оболочек: 50-100 мг в день, продолжительность до 28 дней. Более длительный период лечения зависит от тяжести заболевания и состояния иммунной системы пациента.

Профилактика рецидива кандидоза полости рта и пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов, подверженных высокому риску рецидива:

Кандидоз полости рта: 100-200 мг в сутки, или 200 мг 3 раза в неделю. Неопределенный срок для пациентов с хронической иммуносупрессией.

Кандидоз пищевода: 100-200 мг в сутки, или 200 мг 3 раза в неделю. Неопределенный срок для пациентов с хронической иммуносупрессией.

Вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: однократно 150 мг.

Лечение рецидивирующего вагинального кандидоза (4 и более эпизодов в год): 3 дозы по 150 мг каждый третий день (день 1, 4 и 7).

Профилактика рецидивирующего вагинального кандидоза: поддерживающий курс 150 мг один раз в неделю. Продолжительность поддерживающего курса 6 месяцев.

Дерматомикозы, включая микозы стоп спортсмена, опоясывающий лишай и кандидоз кожи: 150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день, продолжительность лечения от 2 до 4 недель, в случае микоза стоп может потребоваться лечение до 6 недель.

Опоясывающий лишай: 300-400 мг один раз в неделю, продолжительность лечения от 1 до 3 недель, или 50 мг один раз в день, продолжительность лечения от 2 до 4 недель.

Онихомикоз: 150 мг один раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока не сменится пораженный ноготь (вырастет здоровый ноготь). На восстановление ногтей на ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев соответственно. Этот процесс может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей и возраста пациента.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией: 200-400 мг в сутки. Лечение необходимо начинать за несколько дней до предполагаемого развития нейтропении и продолжать лечение ещё как минимум 7 дней после того, как количество нейтрофилов превысит 1000 клеток/мм³.

Лица пожилого возраста

Пациентам без нарушения функции почек следует рекомендовать обычный режим дозирования. Для пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) режим дозирования должен соответствовать указанному ниже (Таблица 1)

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Дифлоксс выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном приеме менять дозы. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата необходимо сначала ввести первоначальную нагрузочную (ударную) дозу, которая составляет 50 до 400 мг.

После введения первоначальной нагрузочной (ударной) дозы суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по Таблице 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
>50	100%
≤50 (без диализа)	50%
Пациенты, регулярно находящиеся на диализе	100% после каждого сеанса диализа

Дети

Длительность терапии у детей, как и при соответствующих инфекциях у взрослых, зависит от клинического и антимикотического эффекта.

Для пациентов с нарушением функции почек режим дозирования должен соответствовать указанному в «Применение у пациентов с нарушением функции почек», Таблица 1.

Новорожденные (от 0 до 14 дней)

Максимальная доза не должна превышать 12 мг/кг каждые 72 часа.

Новорожденные (от 15 до 27 дней)

Максимальная доза не должна превышать 12 мг/кг каждые 48 часов.

Новорожденные, младенцы и дети (от 28 дней до 11 лет)

Кандидоз слизистой оболочки: В первый день может быть назначена первоначальная доза 6 мг/кг/сутки - с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций. Далее рекомендуемая доза суточная доза составляет 3 мг/кг/сут.

Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит: от 6 до 12 мг/кг ежедневно, срок лечения в зависимости от тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива: 6 мг/кг ежедневно, срок лечения в зависимости от тяжести заболевания.

Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: от 3 до 12 мг/кг ежедневно, срок лечения в зависимости от степени и продолжительности индуцированной нейтропении.

Применение капсул Дифлокс у детей возможно только тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно в возрасте старше 6 лет.

Максимальная суточная доза 400 мг не должна быть превышена.

Подростки (от 12 до 17 лет)

Если лечение генитального кандидоза является необходимым для подростков (от 12 до 17 лет), дозировка должна быть такой же, как для взрослых.

Противопоказания:

- одновременное применение с терфенадином у пациентов, получающих Дифлокс капсулы в виде многократных доз по 400 мг в день и более;
- гиперчувствительность к активному веществу, близким к нему по химической структуре азольным веществам, или к какому-либо из вспомогательных компонентов;
- пациентам, получающим Дифлокс капсулы, противопоказано одновременное введение других лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT и метаболизирующихся посредством цитохрома P450 (CYP) 3A4, например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина, на основании результатов исследования лекарственных взаимодействий при применении многократных доз.

Меры предосторожности

Стригуций лишай

Изучалась эффективность применения флуконазола при лечении стригущего лишая у детей. Было установлено, что флуконазол не превосходит по своей эффективности гризеофульвин, и общий показатель успешного лечения составляет менее 20%. Поэтому флуконазол капсулы не следует использовать для лечения стригущего лишая.

Криптококк

Доказательства эффективности флуконазола при лечении криптококковых инфекции другой локализации (например, легочного и кожного криптококкоза) ограничены, что не позволяет давать рекомендации по дозированию.

Кокцидиоидомикоз

Данные, свидетельствующие об эффективности флуконазола при лечении других форм эндемических микозов, таких как, паракокцидиоидомикоз, лимфокожный споротрихоз и гистоплазмоз, являются неполными, что не позволяет давать конкретные рекомендации по применению.

Нарушения функции почек

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с ренальной дисфункцией.

Гепатобилиарная система

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с дисфункцией печени.

В редких случаях применение флуконазола капсулы сопровождалось серьезными токсическими изменениями печени, в том числе, с летальным исходом, главным образом, у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случаях гепатотоксических эффектов, обусловленных применением флуконазола, не отмечалось явной зависимости их от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста пациента. Гепатотоксическое действие флуконазола носило временный характер; признаки его обычно исчезали после прекращения лечения.

Необходимо контролировать состояние пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, его следует отменить.

Пациентов следует проинформировать о возможных симптомах, указывающих на серьезные побочные эффекты со стороны печени (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, лечение препаратом следует немедленно прекратить, а пациент должен обратиться к врачу.

Сердечнососудистая система

Некоторые азолы, в том числе флуконазол вызывают удлинение QT интервала на электрокардиограмме. В ходе пострегистрационного надзора, поступали сообщения об очень редких случаях удлинения QT интервала и *torsades de pointes* у пациентов, принимавших флуконазол. Эти отчеты включали тяжелобольных пациентов с несколькими сопутствующими факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и сопутствующая терапия, способствующая развитию подобных нарушений).

Флуконазол следует применять с осторожностью у пациентов с указанными проаритмическими состояниями. Одновременное применение других медицинских препаратов, удлиняющих интервал QT, метаболизм которых опосредован системой цитохрома P450 (CYP) 3A4, противопоказано.

Галофантрин

Было установлено, что галофантрин, при применении в терапевтической дозе, удлиняет интервал QT и является субстратом CYP3A4. Поэтому одновременное применение флуконазола и галофантрина не рекомендуется.

Дерматологические реакции

На фоне лечения флуконазолом в редких случаях у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. ВИЧ-инфицированные пациенты более предрасположены к развитию тя-

желых кожных реакций при применении многих медицинских препаратов. При появлении у пациента, получающего лечение по поводу поверхностной грибковой инфекции, сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, дальнейшее лечение этим препаратом следует прекратить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями необходим строгий мониторинг таких пациентов, а при появлении буллезных поражений или мультиформной эритемы флуконазол необходимо отменить.

Гиперчувствительность

В редких случаях отмечалась анафилаксия.

Цитохром P450

Флуконазол обладает сильной подавляющей активностью в отношении изоферментов системы цитохрома CYP2C9 и средней подавляющей активностью в отношении изоферментов системы цитохрома CYP3A4. Флуконазол также подавляет активность изоферментов системы цитохрома CYP2C19. При лечении флуконазолом капсулы пациентов, которые одновременно принимают медицинские препараты с узким терапевтическим окном, метаболизируемые изоферментами системы цитохрома CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, следует тщательно контролировать состояние пациентов.

Терфенадин

Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/ в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем (смотреть разделы 4.3 и 4.5).

Вспомогательные вещества

Капсулы содержат лактозу моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактозы Лаппа и мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать это лекарственное средство.

Дети

Применение твердых лекарственных форм, включая капсулы, не рекомендуется у детей в возрасте младше 6 лет в связи с незрелостью глотательного рефлекса и повышенным риском аспирации.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Рифампицин: снижение AUC флуконазола на 25% и уменьшение периода его полувыведения на 20%. При необходимости одновременного приема следует рассмотреть возможность повышения дозы флуконазола.

Гидрохлортиазид: в исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев, одновременный прием нескольких доз гидрохлортиазида повышал плазменную концентрацию флуконазола на 40%. Данный эффект не обязательно является фактором, определяющим необходимость корректировки дозы флуконазола у пациента, если он одновременно принимает диуретики, однако следует иметь в виду результат фармакокинетического взаимодействия.

Антикоагулянты: в исследовании взаимодействия флуконазол повышал протромбиновое время (12%) после назначения варфарина здоровым добровольцам. В ходе пострегистрационного мониторинга безопасности, как и для других противогрибковых азолов, были выявлены случаи кровотечений (кровоподтеки, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и мелена), которые были обусловлены увеличением протромбинового времени у пациентов, одновременно принимающих варфарин и флуконазол. Следует тщательно мониторировать протромбиновое время при приеме пациентами кумариновых антикоагулянтов.

Бензодиазепины короткодействующие: прием флуконазола на фоне перорального приема мидозалама приводит к существенному повышению плазменной концентрации мидозалама и усилению его психомоторных эффектов. Влияние флуконазола на фармакокинетику мидозалама более выражено при его пероральном, чем внутривенном назначении. Если пациенту, находящемуся на постоянном лечении бензодиазепинами необходима терапия

флуконазолом, рекомендуется снижение дозы бензодиазепаина и последующее наблюдение за состоянием пациента.

Производные сульфонилмочевины: флуконазол удлиняет период полувыведения одновременно назначаемых производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) у здоровых добровольцев. Флуконазол может назначаться пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные производные сульфониламиды, однако следует принять во внимание возможность гипогликемических эпизодов.

Фенитоин: одновременное назначение флуконазола может клинически значительно повышать плазменную концентрацию фенитоина. При необходимости одновременного приема препаратов, следует тщательно мониторировать плазменную концентрацию фенитоина и изменять при необходимости режим дозирования.

Пероральные контрацептивы: было проведено два фармакокинетических исследования по изучению влияния нескольких доз флуконазола на фармакокинетику пероральных комбинированных контрацептивов. Хотя при приеме флуконазола в дозе 50 мг изменений сывороточных концентраций гормонов выявлено не было, при назначении флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивались на 40% и 24% соответственно. Таким образом, назначение флуконазола в данных дозах вероятнее всего не снижает эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

Циклоспорин А: в фармакокинетическом исследовании у пациентов, перенесших операцию по трансплантации почки, было выявлено, что назначение флуконазола в дозе 200 мг в день может повышать плазменную концентрацию циклоспорина. Назначение флуконазола в дозе 100 мг/день у пациентов, перенесших операцию по пересадке костного мозга, не вызвало изменение плазменной концентрации циклоспорина. Рекомендуется мониторинг плазменной концентрации циклоспорина при одновременном назначении с флуконазолом.

Теофиллин: в плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия теофиллина и флуконазола при его назначении на протяжении 14 дней в дозе 200 мг было выявлено 18% снижение плазменного клиренса теофиллина. Пациенты, которые получают высокие дозы теофиллина или у которых имеется повышенный риск проявления токсичности теофиллина, должны наблюдаться относительно возникновения признаков токсичности теофиллина.

Терфенадин: были проведены фармакокинетические исследования взаимодействия терфенадина и флуконазола, в ходе которых не было выявлено увеличения интервала QT при приеме 200 мг флуконазола в день на фоне приема терфенадина и существенное повышение плазменной концентрации терфенадина при приеме флуконазола в дозе 400 мг в день и выше. Были получены сообщения о развитии тахикардии, учащенного сердцебиения, головокружения и боли в сердце на фоне одновременного приема терфенадина и флуконазола, хотя причинно-следственная взаимосвязь не была достоверно установлена. Поскольку данное взаимодействие является потенциально опасным для жизни, одновременный прием данной комбинации противопоказан.

Цизаприд: Были получены сообщения о случаях развития сердечной аритмии, включая развитие *torsade de pointes*, при одновременном назначении флуконазола и цизаприда. В контролируемом исследовании было определено, что одновременное назначение флуконазола в дозе 200 мг и цизаприда в дозе 20 мг четыре раза в день приводило к существенному повышению плазменной концентрации цизаприда и удлинению интервала QT. В большинстве из выявленных случаев у пациентов имела предрасположенность к аритмии или ряд сопутствующих тяжелых заболеваний, в связи с чем причинно-следственная взаимосвязь не была достоверно установлена. Поскольку данное взаимодействие является потенциально опасным для жизни, одновременный прием данной комбинации противопоказан.

Зидовудин: одновременный прием зидовудина и флуконазола приводит к повышению плазменной концентрации зидовудина ввиду подавления метаболического превращения

05.12.14

зидовудина. В фармакокинетических исследованиях было выявлено значительное (от 20 до 74%) повышение AUC зидовудина при одновременном назначении флуконазола в дозе 200 мг и 400 мг соответственно. У пациентов, принимающих одновременно зидовудин и флуконазол, следует осуществлять контроль состояния относительно проявления возможных побочных реакций, обусловленных повышением плазменной концентрации зидовудина.

Рифабутин: при одновременном назначении с флуконазолом возможно повышение плазменной концентрации рифабутина. Были получены сообщения о развитии увеита на фоне одновременного приема рифабутина и флуконазола. Следует контролировать состояние пациентов при одновременном назначении.

Такролимус: возможно повышение плазменной концентрации такролимуса при одновременном назначении флуконазола. Сообщалось о развитии нефротоксических реакций при одновременном назначении с флуконазолом. Следует тщательно контролировать состояние пациентов при одновременном назначении.

ЛС, метаболизирующиеся с участием фермента CYP3A4: С учетом возможного потенциала взаимодействия при назначении флуконазола с лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием цитохрома CYP3A4, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении даже при отсутствии данных об изменении фармакокинетики (в том числе неблагоприятном) при назначении подобной комбинации. Особая осторожность должна соблюдаться, если одновременно назначаемым лекарственным средством является препарат, обладающий способностью удлинять интервал QT.

Астемизол: совместное применение флуконазола с астемизолом может снижать клиренс астемизола, в результате чего увеличение плазменных концентраций астемизола может привести к пролонгации QT интервала и редким случаям полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что одновременное применение флуконазола с пимозидом не изучалось ни *In vitro*, ни *In vivo*, их совместное применение может привести к замедлению метаболизма пимозида. Повышение плазменных концентраций пимозида может привести к QT пролонгации и редким случаям к полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что одновременное применение флуконазола с хинидином не изучалось ни *in vitro*, ни *in vivo*, их совместное применение может привести к замедлению метаболизма хинидина. Применение хинидина ассоциируется с пролонгацией QT и редкими случаями полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано.

Применение во время беременности и кормления грудью

Данные соответствующих контролируемых клинических испытаний о результатах применения флуконазола у беременных женщин отсутствуют. Имеются сообщения о множественных врожденных нарушениях развития у новорожденных, матери которых на протяжении трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400 – 800 мг/день) для лечения кокцидиоидомикоза. Хотя причинно-следственная взаимосвязь между приемом флуконазола и развитием врожденных нарушений развития остается не установленной, флуконазол не должен назначаться, кроме случаев угрожающих жизни тяжелых инфекций, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Поскольку при применении флуконазола во время беременности последний определялся в грудном молоке в концентрации близкой к сывороточной, его применение в период кормления грудью не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами

05.12.14

ВД РВ

509100-2015

Опыт применения флуконазола свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами.

Побочные реакции

В целом терапия флуконазолом хорошо переносится. При его применении были описаны следующие побочные реакции:

Со стороны ЦНС: часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$) – головная боль, не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – головокружение, судороги, изменение вкусового восприятия, редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – тремор.

Кожа и подкожная клетчатка: часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$) – сыпь, не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – крапивница, зуд, повышенное потоотделение, редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – алоpecia, эксфолиативные нарушения, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$) – абдоминальные боли, диарея, не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – метеоризм, диспепсия, сухость во рту.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – анемия, редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – лейкопения, включая нейтропению, агрануцитоз, тромбоцитопению.

Со стороны иммунной системы: редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – анафилаксия (ангионевротический отек, отек тканей лица, зуд), крапивница.

У некоторых пациентов, в особенности страдающих такими серьезными заболеваниями, как ВИЧ-инфекция и злокачественные новообразования, при приеме флуконазола одновременно с сопутствующей терапией, наблюдались изменения функции почек и показатели функции кроветворения. Клиническая значимость и причинно - следственная связь с флуконазолом остается не установленной.

Со стороны гепато-билиарной системы: часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$) – увеличение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – холестаза, повышение уровня билирубина, желтуха; редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит.

Со стороны обмена веществ: не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – снижение аппетита, редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – гиперхолестеролемиа, гипертриглицеридемиа, гипокалиемиа.

Со стороны сердечнососудистой системы: редко (от $\geq 1/10000$ до $1/1000$) – удлинение интервала QT, *torsade de pointes*.

Со стороны опорно-двигательной системы: не часто (от $\geq 1/1000$ до $1/100$) – миалгия

Передозировка

Лечение: Рекомендуется поддерживающее лечение и симптоматическая терапия с промыванием желудка в случае необходимости.

Поскольку флуконазол элиминируется почками, применение форсированного диуреза может повысить скорость элиминации. 3-часовой сеанс гемодиализа снижает уровень плазменной концентрации ориентировочно на 50%.

Репродуктивная токсичность, канцерогенные, мутагенные свойства

Репродуктивная токсичность. Было выявлено повышение частоты отклонений анатомического развития плода (образование дополнительных ребер, растяжение почечных лоханок и задержка окостенения наблюдалось при назначении флуконазола в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и более высоких дозах). В дозах от 80 мг/кг (приблизительно в 20-60 превышающих рекомендуемые терапевтические дозы) до 320 мг/кг отмечалось повышение уровня

05.12.14

ИД РБ

50911-2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Научно-исследовательский институт

эмбриональной летальности у крыс и нарушения развития плода, включая переменное количество ребер, небные расщелины и нарушение кальцификации черепно-лицевых костей. Данные эффекты согласуются со способностью флуконазола ингибировать синтез эстрогенов и могут быть результатом известной способности снижать уровень эстрогенов в период беременности, нарушать органогенез и родовую деятельность.

Канцерогенность. Не было определено наличие канцерогенного потенциала у флуконазола при введении его на протяжении 24 месяцев мышам и крысам в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг/день. Крысы, получавшие флуконазол в дозе 5 и 10 мг/кг/день, имели более высокую частоту развития гепатоцеллюлярной аденомы.

Мутагенность. Флуконазол при наличии или отсутствии метаболической активации не проявил мутагенных свойств в тестах на мутагенность на 4 штаммах *S.typhimurium* и клетках мышинной лимфомы L5178Y. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки костного мозга) и *in vitro* (человеческие лимфоциты, подвергшиеся воздействию 1000 мкг/мл флуконазола) не выявили возникновения хромосомных мутаций.

Нарушение фертильности. Флуконазол не продемонстрировал отрицательного воздействия на фертильность крыс мужского и женского пола при назначении в дозах 5, 10 или 20 мг/кг перорально, либо в дозах 2, 25 или 75 мг/кг парентерально, хотя отмечалась определенная задержка родовой деятельности в дозе 20 мг/кг перорально. При внутривенном перинатальном введении флуконазола крысам отмечалась дискоординация и продление родовой деятельности при введении в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг, но не в дозе 5 мг/кг. Нарушение родовой деятельности сопровождалось некоторым повышением мертворожденных детенышей и снижением неонатальной выживаемости при данных уровнях доз. Данное изменение родовой деятельности согласуется со специфическим эстроген-понижающим действием, проявляющимся при назначении флуконазола в высоких дозах. Подобное изменение гормонального уровня не выявлялось у женщин, принимающих флуконазол.

Фармацевтические свойства

Фармацевтические несовместимости

Не известны

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Дифлокс капсулы 50 мг №7

Отпускаются по рецепту врача.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг №7

Упаковка

7 капсул 50 мг в ПВХ-алюминий блистере, 1 блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов упакован в картонную пачку.

Информация о производителе

БПК, Палестина для Фармакар Инт. Ко./Германо-Палестинское Совместное предприятие

05.12.14

Палестина, Иерусалим, п/о, а/я 51621.

Представительство компании «Фармакар ПЛС» в Республике Беларусь:

г.Минск, 220020 а/я 7.

e-mail: pharmacare@pharmacare.by

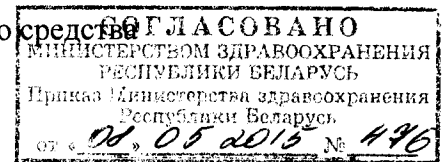
Сайт: www.pharmacare.by

НД РБ50 9 101 20 4510

Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

г. Минск, Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для пациентов)



ДИФЛОКС

Прежде, чем Вы примете лекарственное средство Дифлокс, внимательно прочитайте данную информацию по применению. Если у Вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обратитесь к врачу. Данное лекарственное средство рекомендовано Вам, не передавайте его кому-либо другому. Если у Вас возникли серьезные нежелательные (побочные) реакции или если Вы испытываете неблагоприятные симптомы, которые не указаны в данной инструкции по применению, пожалуйста, обратитесь к врачу. Сохраните данную инструкцию, поскольку Вам может еще потребоваться ее перечитать.

ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ КАПСУЛЫ ДИФЛОКС И ДЛЯ ЧЕГО ПРИМЕНЯЮТСЯ

1 капсула Дифлокса 150 мг содержит:

активные ингредиенты: флуконазол 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, крахмал, кремния диоксид коллоидный.

Состав капсулы: желатин, метилпарабен (E 218), пропилпарабен (E 216), бриллиантовый голубой (синий блестящий FCF) (E 133), кармуазин (азорубин, кислотный красный 2C) (E 122), красный очаровательный (E 129), хинолиновый желтый WS (E 104), титана диоксид (E 171).

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Твёрдые желатиновые капсулы, тело желтого цвета, крышечка темно-синего цвета, с рисунком листа, состоящего из шести листочков, на теле и крышечке.

Дифлокс относится к группе лекарственных средств, применяемых для лечения грибковых заболеваний. Действующим веществом Дифлокса является флуконазол.

Дифлокс используют для лечения грибковых инфекций, включая инфекции, вызываемые дрожжевыми грибами *Candida*.

Дифлокс может быть рекомендован Вам врачом для лечения вагинального кандидоза (молочницы), кандидозного баланита (баланопостита), а так же для профилактики рецидивов хронического генитального кандидоза.

ПРЕЖДЕ ЧЕМ ПРИМЕНИТЬ ДИФЛОКС

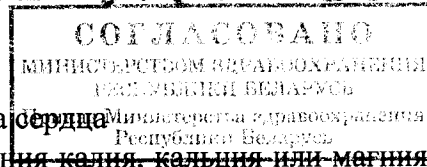
Не применяйте ДИФЛОКС если

- у Вас когда-либо были аллергические реакции на любой из ингредиентов Дифлокса или другие лекарственные средства, которые применялись Вами для лечения грибковой инфекции. Симптомы аллергической реакции могут включать зуд, покраснение кожи и затруднение дыхания;
- если Вы принимаете терфенадин (антигистаминное лекарственное средство для лечения аллергии);
- если Вы принимаете цизаприд (использовался для лечения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта)

Предостережения и особые указания

Сообщите Вашему доктору если:

- Вам меньше 16 лет
- у Вас нарушения функции печени или почек



05.12.14

- у Вас заболевания сердца, включая нарушения ритма сердца
- у Вас имеются отклонения от нормального содержания калия, кальция или магния в крови

Прием других лекарственных средств

Сообщите Вашему доктору, если Вы одновременно принимаете терфенадин (антигистаминное средство для лечения аллергии) или цизаприд (нарушение моторики желудочно-кишечного тракта), поскольку данные препараты нельзя принимать с Дифлоксом.

Имеется ряд других лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с Дифлоксом. Вам следует проинформировать Вашего доктора в случае, если Вы принимаете какое-либо из следующих лекарственных средств:

- варфарин (или подобные средства) для снижения свертываемости крови и предупреждения образования тромбов;
- лекарственные средства для лечения сахарного диабета, такие как хлорпропамид, глибенкламид, глипизид или толбутамид;
- мидазолам (используют для облегчения засыпания или снятия тревожности);
- фенитоин (используют для контроля эпилепсии);
- рифампицин или рифабутин (антибиотики для лечения инфекционных процессов);
- циклоспорин или такролимус (для предотвращения отторжения трансплантата);
- теofilлин (используется для лечения бронхиальной астмы);
- астемизол (антигистаминное средство для лечения аллергии);
- зидовудин, называемый также АЗТ (назначается ВИЧ-инфицированным пациентам)
- пимозид (антипсихотическое средство) ;
- хинидин (антиаритмическое средство).

Сообщите, пожалуйста, Вашему врачу, если Вы принимаете либо недавно принимали какое-либо из лекарственных средств, в том числе приобретаемых без рецепта врача.

Применение ДИФЛОКСА во время беременности

Принимать Дифлокс во время беременности или кормления грудью противопоказано.

Вождение автотранспорта и работа с опасными механизмами

Исходя из имеющихся данных, лечение Дифлоксом не влияет на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами.

Важная информация о входящих ингредиентах

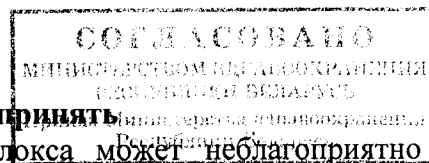
Данный препарат содержит небольшое количество лактозы (молочный сахар). Если у Вас непереносимость каких-либо сахаров, пожалуйста проконсультируйтесь со своим доктором до начала применения препарата.

КАК ПРИМЕНЯТЬ ДИФЛОКС

Принимайте Дифлокс только в четком соответствии с рекомендациями вашего врача. Полный курс лечения вагинального кандидоза (молочницы), кандидозного баланита (баланопостита) составляет одну капсулу Дифлокса 150, которая принимается внутрь. Проглотите капсулу целиком и запейте стаканом воды.

Дифлокс принимается в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

05.12.14



Если Вы приняли больше Дифлокса, чем должны были принять
 Прием большего, чем рекомендовано, количества Дифлокса может неблагоприятно сказаться на Вашем самочувствии. Если это случайно произошло, незамедлительно свяжитесь с врачом.

Как быстро начнет действовать Дифлокс

Вагинальный кандидоз

Ваше состояние улучшится уже в течение нескольких первых дней, некоторые женщины отмечают улучшение уже в первый день приема.

Если симптомы молочницы не исчезают в течение нескольких дней, Вы должны снова обратиться к Вашему врачу.

Кандидозный баланит (баланопостит)

Ваше состояние начнет улучшаться уже в течение нескольких первых дней, хотя, в некоторых случаях, в срок до одной недели.

Если симптомы заболевания не исчезают по истечении недели после приема Дифлокса, Вы должны снова обратиться к Вашему врачу.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (ПОБОЧНЫЕ) РЕАКЦИИ

Как все лекарственные средства, Дифлокс может вызвать побочные реакции, хотя в большинстве случаев переносится хорошо.

Редко могут проявиться **аллергические реакции**, еще реже они принимают характер серьезных аллергических реакций. Если у Вас появляются какие-либо из указанных ниже симптомов, **сообщите Вашему доктору незамедлительно:**

- внезапное затруднение дыхания, чувство стеснения в груди;
- отек век, лица, губ;
- зуд и покраснение кожи всего тела или появление зудящих красных пятен;
- кожная сыпь;
- тяжелые кожные реакции, такие как сыпь, переходящая в волдыри (они могут появляться на слизистой рта и на языке);
- если у Вас ВИЧ-инфекция, риск развития тяжелых кожных реакций на все лекарственные средства, включая Дифлокс, у Вас выше.

Частыми побочными реакциями являются:

- тошнота;
- чувство дискомфорта в желудке;
- понос;
- вздутие живота (метеоризм);
- головная боль.

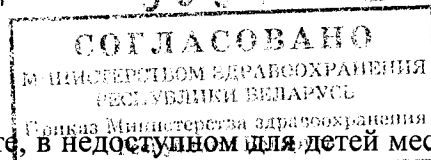
Данные побочные реакции, как правило, легкие. Если они доставляют Вам дискомфорт, обратитесь к Вашему врачу.

Другие побочные реакции:

- зуд;
- снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов;
- повышение уровня холестерина, липидов;
- нарушение функции печени и пожелтение кожи и белков глаз (желтуха);
- повышение выпадения волос;
- головокружение;
- изменение вкусовых ощущений;
- нарушения частоты сердечных сокращений или сердечного ритма.

Если любые из перечисленных побочных реакций становятся серьезными, либо если у Вас развились нежелательные симптомы, не перечисленные выше в данной инструкции, пожалуйста, обратитесь к врачу или провизору.

05.12.14

**КАК ХРАНИТЬ ДИФЛОКС**

Дифлокс должен храниться в защищенном от света месте, в недоступном для детей месте при температуре не выше +25°C. Не используйте Дифлокс после истечения срока годности, указанного на упаковке. Указанная дата истечения срока годности означает последний месяц хранения.

Срок хранения составляет 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается без рецепта врача

Упаковка

1 капсула 150 мг в ПВХ-алюминий блистере, 1 блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов упакован в картонную пачку.

Информация о производителе

БПК, Палестина для Фармакар Инт. Ко./Германо-Палестинское Совместное предприятие
Палестина, Иерусалим, п/о, а/я 51621.

Представительство компании «Фармакар ПЛС» в Республике Беларусь:

г.Минск, 220020 а/я 7.

e-mail: pharmacare@pharmacare.by

Сайт: www.pharmacare.by