

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЛУКОНАЗОЛ, 50 мг, капсулы

ФЛУКОНАЗОЛ, 150 мг, капсулы



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Флуконазол, 50 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 50 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

- лактозы моногидрат – 90,3 мг;
- пропилпарагидроксибензоат E216 – не более 0,310 мг;
- метилпарагидроксибензоат E218 – не более 0,072 мг.

Флуконазол, 150 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 150 мг флуконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

- лактозы моногидрат – 24,0 мг;
- пропилпарагидроксибензоат E216 – не более 0,310 мг;
- метилпарагидроксибензоат E218 – не более 0,072 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Флуконазол, 50 мг, капсулы.

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, белого цвета.

Флуконазол, 150 мг, капсулы.

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Применение Флуконазола показано при перечисленных ниже грибковых инфекциях (см. раздел 5.1).

Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел 4.4);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел 4.4);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингеального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза полости рта (связанного с ношением зубных протезов) при недостаточной эффективности гигиены полости рта или местного лечения;

- острого или рецидивирующего вагинального кандидоза, когда местная терапия не является подходящей;
- кандидозного баланита, когда местная терапия не является подходящей;
- дерматомикозов, в том числе *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* и кандидозных инфекций кожи при необходимости проведения системной терапии;
- *tinea unguium* (онихомикоз) в случае, когда назначение других лекарственных препаратов не приемлемо.

Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов;
- рецидивы орофарингеального кандидоза или кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидивов;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (например, у пациентов с гемобластомами, проходящих химиотерапию, или пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел 5.1).

Флуконазол показан для лечения доношенных новорожденных, детей грудного, раннего, дошкольного и младшего школьного возраста, а также подростков - в возрасте от 0 до 17 лет.

Применять препарат в форме капсул данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу. Флуконазол в капсулах не предназначен для назначения детям до 6 лет в связи с особенностями лекарственной формы.

Флуконазол показан для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у пациентов с ослабленной иммунной системой. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов (см. раздел 4.4).

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального и других лабораторных методов исследования. Однако, после получения этих результатов следует внести соответствующую коррекцию в терапию.

При применении данного препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему применению противогрибковых лекарственных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза флуконазола зависит от природы и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву заболевания.

Взрослые

Показание		Режим дозирования	Длительность
Криптококкоз	Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза: 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 200 мг – 400 мг в сутки	Обычно как минимум 6-8 недель. В угрожающих инфекций суточная доза может быть увеличена до 800 мг
	Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов.	200 мг в сутки	В течение неограниченного периода времени по 200 мг в сутки
Кокцидиоидомикоз		200 мг - 400 мг один раз в сутки	От 11 до 24 месяцев и более в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, особенно при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки
Инвазивный кандидоз		Нагрузочная доза: 800 мг в 1-е сутки Поддерживающая доза: 400 мг в сутки	Рекомендуемая продолжительность терапии при кандидемии – 2 недели после первого отрицательного посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии
Лечение кандидоза слизистых оболочек	Орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200-400 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг в сутки	7-21 дней (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза) У пациентов с тяжёлым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение
	Кандидоз пищевода	200-400 мг в первые сутки. Поддерживающая доза: 100-200 мг в	14-30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода) У пациентов с тяжёлым

Показание		Режим дозирования	Длительность
		сутки	нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение
	Кандидурия	200-400 мг в сутки	7-21 дней. У пациентов с тяжёлым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение
	Хронический атрофический кандидоз	50 мг в сутки	14 дней
	Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50-100 мг в сутки	До 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при нарушении функции иммунной системы
Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек	Орофарингеальный кандидоз	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета
	Кандидоз пищевой	100-200 мг в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета
Генитальный кандидоз	- Острый вагинальный кандидоз - Кандидоз баланит	150 мг	Однократно
	Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год)	150 мг один раз в три дня – всего 3 дозы (в первый, четвёртый и седьмой день), с последующим приёмом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю.	Поддерживающая доза 6 месяцев

Показание		Режим дозирования	Длительность
Дерматомикоз	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> -кандидозная инфекция	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	2-4 недели, но для лечения <i>tinea pedis</i> может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель
	<i>tinea versicolor</i>	300-400 мг один раз в неделю	1-3 недели
		50 мг один раз в день	2-4 недели
	<i>tinea unguium</i> (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией		200-400 мг	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм ³

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу препарата следует скорректировать, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном приеме препарата коррекции дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения флуконазола начальная доза должна составлять от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточная доза препарата определяется (в зависимости от показаний) в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
>50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждой процедуры диализа

Пациентам, находящимся на регулярном диализе, необходимо после каждого сеанса принимать препарат в 100 % рекомендуемой дозе. В дни свободные от диализа пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, зависящую от величины клиренса креатинина.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Дети

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг/сут. Как и при сходных инфекциях у взрослых длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Флуконазол применяют ежедневно один раз в сутки. Информация по детям с нарушением функции почек приведена в подразделе «Пациенты с почечной недостаточностью». Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились.

Дети младше 12 лет

Показания	Режим дозирования	Рекомендации
Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять нагрузочную дозу
- Инвазивный кандидоз. - Криптококковый менингит	Доза: 6-12 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском развития рецидивов	Доза: 6 мг/кг в сутки	В зависимости от тяжести заболевания

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Минздрава Республики Беларусь № _____ от _____ 20__ г.		
Показания	Режим дозирования	Рекомендации
Профилактика кандидозных инфекций у детей с ослабленным иммунитетом	Доза: 3-12 мг/кг в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые»)

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет).

В зависимости от массы тела и пубертатного развития врачу следует оценить, какая доза (для взрослых или для детей) является наиболее оптимальной для пациента. Клинические данные свидетельствуют о том, что у детей клиренс флуконазола выше по сравнению с взрослыми. Применение доз 100 мг, 200 мг и 400 мг у взрослых и доз 3 мг/кг, 6 мг/кг и 12 мг/кг у детей приводит к достижению сопоставимой системной экспозиции.

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по безопасности применения препарата по другим показаниям у детей приведены в разделе 4.8. При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), дозировка должна быть та же, что и для взрослых.

Способ применения

Флуконазол назначают перорально или внутривенно, в зависимости от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в зависимости от возраста, массы тела и дозы. Лекарственная форма в виде капсул не подходит для детей до 6 лет. Для этой группы пациентов больше подходят пероральные жидкие формы флуконазола.

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к флуконазолу, азольным веществам, близким к нему по химической структуре или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

По данным исследования лекарственного взаимодействия с многократным приемом препаратов одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше противопоказано.

Пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин и эритромицин (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Трихофития (tinea capitis)

По данным исследования применения флуконазола для лечения трихофитии у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показа-

тель эффективности лечения составил $< 20\%$. Поэтому Флуконазол не следует применять для лечения трихофитии.

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Глубокие эндемические микозы

Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиомикоз, кожно-лимфатический споротрихоз и гистоплазмоз, недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять Флуконазол (см. раздел 4.2).

Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Недостаточность надпочечников, связанная с сопутствующим лечением преднизолоном (см. раздел 4.5).

Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью.

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые также могли вызвать развитие данных осложнений.

Флуконазол следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных препара-

тов, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. 4.3 и 4.5).

Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных препаратов.

Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата.

Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или многоформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

При применении флуконазола сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел 4.3).

Цитохром P450

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих Флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах <400 мг в сутки (см. разделы 4.3 и 4.5).

Кандидоз

Исследования продемонстрировали увеличение распространенности инфекций, вызванных разными видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют снижение чувствительности к флуконазолу (*C. glabrata*). Для лечения таких инфекций может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия в качестве терапии второй линии после неэффективности лечения. Поэтому врачам, назначающим лечение, рекомендуется учитывать распространенность резистентности различных видов *Candida* к флуконазолу.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу

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

Лекарственный препарат содержит пропилпарагидроксибензоат E216 и метилпарагидроксибензоат E218

Наличие в составе препарата пропилпарагидроксибензоата E216 и метилпарагидроксибензоата E218 может вызвать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказан совместный прием флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Цизаприд: у пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных реакций со стороны сердца, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes). В ходе контролируемого исследования одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводило к значительному повышению концентрации цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QTc. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел 4.3).

Терфенадин: в связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применявших противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут удлинения интервала QTc выявлено не было. В другом исследовании с применением флуконазола в дозе 400 мг/сут и 800 мг/сут было продемонстрировано, что флуконазол в дозах 400 мг/сут или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Сочетанное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг/сут одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может, в свою очередь, привести к удлинению интервала QT и в редких случаях к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes). Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид: несмотря на то, что соответствующие исследования in vitro или in vivo не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и пимозида может приводить к ингибированию метаболизма пимозида. В свою очередь, повышение концентрации пимозида в плазме крови может приводить к удлинению интервала QT и, в редких случаях, к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes). Одновременное применение флуконазола и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3).

Хинидин: несмотря на то, что соответствующие исследования in vitro или in vivo не проводились, считается, что совместное применение флуконазола и хинидина может приводить к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes). Одновременное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и следующих лекарственных препаратов:

Галофантрин: флуконазол может повышать концентрацию галофантрина в плазме крови за счет угнетающего действия на CYP3A4. Одновременное применение флуконазола и галофантрина может повышать риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes)) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности:

Амиодарон: одновременное применение флуконазола в сочетании с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами требует осторожности и коррекции дозы:

Влияние других лекарственных препаратов на флуконазол

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к 25 % уменьшению AUC и 20 % сокращению периода полувыведения флуконазола. У пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Гидрохлортиазид: в фармакокинетическом исследовании лекарственных взаимодействий установили, что многократный прием гидрохлортиазида здоровыми добровольцами, получавших флуконазол, приводил к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. При такой выраженности воздействия нет необходимости изменять дозу флуконазола у пациентов, одновременно принимающих диуретики.

Влияние флуконазола на другие лекарственные препараты

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента CYP2C9 цитохрома P450 и умеренным ингибитором CYP3A4. Кроме того, флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных/установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме крови других препаратов, которые метаболизируются посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при их одновременном применении с флуконазолом. Следовательно, применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его ингибирующее действие на ферменты сохраняется в течение 4–5 суток после окончания лечения (см. раздел 4.3).

Алфентанил: у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC_{10} алфентанила (вероятно за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Концентрации 5-нортриптилина и/или S – амитриптилина рекомендуется определять в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: при одновременном применении флуконазола и амфотерицина В у инфицированных мышей с нормальным и сниженным иммунитетом были получены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; и антагонизм двух препаратов при системной инфекции, вызванной *Aspergillus fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в данных исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты: в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых препаратов из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозу варфарина.

Бензодиазепины короткого действия, например, мидазолам и триазолам: после перорального применения мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное повышение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и способствует повышению концентрации карбамазепина в плазме крови на 30 %, что, в свою очередь, может сопровождаться развитием токсических эффектов карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации в крови и степени выраженности терапевтического эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4. Флуконазол способен повышать системную экспозицию блокаторов каль-

циевых каналов. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (в дозе 200 мг/сут) и целекоксиба (в дозе 200 мг) отмечалось повышение максимальной концентрации и AUC целекоксиба на 68 % и 134 %, соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, принимая во внимание возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Фентанил: сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия между фентанилом и флуконазолом. Кроме того, в исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP3A4 (таких как аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемых CYP2C9 (таких как флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. При выраженном повышении уровня креатинкиназы, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза следует прекратить приём ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Ибрутиниб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрации ибрутиниба в плазме крови и могут повышать риск токсичности. Если невозможно избежать одновременного применения препаратов, необходимо снижать дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в сутки (по две капсулы) на время применения ингибитора, и обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Ивакафтор (в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами того же терапевтического класса): одновременное применение с ивакафтором - модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), повышало экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметил-ивакафтора (MI) - в 1,9 раза. Снижение дозы ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) необходимо в соответствии с информацией, указанной в общей характеристике лекарственного препарата для ивакафтора (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

Олапариб: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови; одновременный прием не рекомендуется. Если невозможно избежать комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус):

Циклоспорин: флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сут) отмечалось повышение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно

применять одновременно при условии снижения дозы циклоспори́на в зависимости от его концентрации.

Эверолимус: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения CYP3A4.

Сиролимус: флуконазол повышает концентрации сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса CYP3A4 и Р гликопротеина. Данная комбинация может применяться при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и выраженности терапевтического эффекта.

Такролимус: флуконазол способен повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении путем ингибирования метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса значительных изменений фармакокинетики отмечено не было. Повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Дозу такролимуса для приема внутрь необходимо снижать в зависимости от его концентрации в крови.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-3174), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II при приеме лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут увеличивать концентрацию луразидона в плазме крови. Если одновременного использования нельзя избежать, следует уменьшить дозу луразидона, как указано в общей характеристике лекарственного препарата для луразидона.

Метадон: флуконазол способен повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС): при одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с аналогичными показателями при применении только флурбипрофена. Аналогичным образом, при одновременном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (в дозе 400 мг) C_{max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 %, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию других НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). В случае совместного применения данных препаратов рекомендуется проводить частый мониторинг на предмет выявления нежелательных реакций и токсических проявлений, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин: флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина в дозе 250 мг внутривенно приводило к увеличению AUC₂₄ и C_{min} фенитоина на 75 % и 128 %, соответственно. При одновременном применении этих лекарственных препаратов, следует осуществлять мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови для исключения развития токсического действия фенитоина.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью выявления недостаточности коры надпочечников.

Рифабутин: флуконазол повышает концентрации рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и $C_{\max}$ саквинавира приблизительно на 50 % и 55 %, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени изоферментом CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не проводились, поэтому оно может носить еще более выраженный характер. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Препараты сульфонилмочевины: исследования с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (например, хлорпропамидом, глибенкламидом, глипизидом, толбутамидом) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Теofilлин: в плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия при приеме флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижалась на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, применяющим теофиллин в высоких дозах или имеющим повышенный риск развития токсичных проявлений теофиллина, необходимо наблюдать за появлением симптомов токсического действия теофиллина. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается, когда тофацитиниб применяется совместно с лекарственными препаратами, являющимися умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (например, флуконазол). Следовательно, рекомендуется понижать дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при комбинированном применении с данными препаратами.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200 %; $C_{\max}$ на 80 %), когда толваптан, который является субстратом изофермента CYP3A4, применяется совместно с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4, что приводит к значительному повышению риска развития нежелательных реакций, в частности полиурии, дегидратации и острой почечной недостаточности. В случае одновременного применения с флуконазолом следует снизить дозу толваптана и соблюдать осторожность.

Алкалоиды барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, считается, что флуконазол способен повышать концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина) и, таким образом, приводить к развитию нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с ингибированием изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли головного мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты (кислотной формы витамина А) и флуконазола, которые разрешились после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности развития нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное пероральное применение вориконазола (по 400 мг каждые 12 ч в первый день, затем по 200 мг каждые 12 ч в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 ч в течение 4 дней) у 8 здоровых добровольцев мужского пола приводило к повышению $C_{\max}$ и AUC вориконазола в среднем на 57 % (90 % ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %), соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению данного эффекта. При применении вориконазола совместно с флуконазолом рекомендуется контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных явлений, связанных с применением вориконазола.

Зидовудин: при пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45 % и повышает $C_{\max}$ и AUC зидовудина на 84 % и 74 %, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128 %. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных препаратов, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина.

Азитромицин: для установления влияния однократного приема азитро-мицина в дозе 1200 мг на фармакокинетику флуконазола при его разовом применении в дозе 800 мг, а также влияния флуконазола на фармакокинетику азитромицина было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Значимого фармакокинетического взаимодействия между флуконазолом и азитромицином выявлено не было.

Пероральные контрацептивы: было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При применении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, тогда как при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивалась на 40 % и 24 %, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты обсервационного исследования показали повышенный риск спонтанных абортов у женщин, принимающих флуконазол во время первого триместра беременности.

Данные по нескольким тысячам беременных женщин, получивших кумулятивную дозу флуконазола ≤ 150 мг в первом триместре, свидетельствуют об отсутствии увеличения общего риска формирования пороков развития у плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании пероральное применение флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышением риска формирования пороков развития опорно-

двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы ≤ 450 мг, по сравнению с женщинами, получавшими препараты группы азолов для местного применения, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы свыше 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05-1,58) для перорального флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95 % ДИ 1,23-3,17) для доз флуконазола более 450 мг.

Описаны случаи множественных врожденных пороков развития у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых в течение трех и более месяцев принимали флуконазол в высоких дозах (400-800 мг/сут) для лечения кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3).

Прежде чем забеременеть, рекомендуется выдержать период вымывания продолжительностью около 1 недели (что соответствует 5-6 периодам полувыведения) после применения одной дозы или прекращения курса лечения (см. раздел 5.2).

Флуконазол в стандартных дозах и для краткосрочного лечения не должен использоваться при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза существенно превышает риск.

Флуконазол в высоких дозах и/или для длительного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев потенциально жизнеугрожающих инфекций.

Кормление грудью

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрация в грудном молоке и в плазме крови равны (см. раздел 5.2.). Можно продолжать грудное вскармливание после разового применения флуконазола в стандартной дозе 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью при многократном применении флуконазола или при его применении в высоких дозах. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате Флуконазол и любыми возможными нежелательными реакциями у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от препарата Флуконазол или исходного состояния матери.

Фертильность

Флуконазол не оказывал влияния на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния флуконазола на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

Однако пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата (см. раздел 4.8) и рекомендовать при возникновении любого из этих симптомов воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В связи с лечением флуконазолом сообщалось о развитии лекарственных реакций с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) (см. раздел 4.4).

Наиболее часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
Психические нарушения		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу пируэт (см. раздел 4.4), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4)	

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (см. раздел 4.4)	Холестаз (см. раздел 4.4), желтуха (см. раздел 4.4), повышение уровня билирубина (см. раздел 4.4)	Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел 4.4), гепатит (см. раздел 4.4), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел 4.4)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь (см. раздел 4.4)	Лекарственная сыпь* (см. раздел 4.4), крапивница (см. раздел 4.4), зуд, повышенное потоотделение	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4), острый генерализованный экзантематозный пустуллез (см. раздел 4.4), эксфолиативный дерматит, ангионевратический отек, отек лица, алопеция	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

*Включая стойкую лекарственную эритему.

Дети

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Имеются сообщения о передозировке флуконазолом, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки может быть достаточно проведения симптоматической терапии (в том числе поддерживающих мер и промывания желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC01.

Механизм действия

Флуконазол – это противогрибковый препарат группы триазолов. Основной механизм действия флуконазола заключается в ингибировании реакции 14 α -ланостерол-деметиличирования, опосредуемой цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 α -метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки. Этот процесс может лежать в основе противогрибкового действия флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не оказывало влияния на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень стероидов в плазме крови

у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг/сут не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответа на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировали, что применение флуконазола в дозе 50 мг разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

Чувствительность in vitro

Флуконазол in vitro проявляет противогрибковую активность в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка рода *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* проявляет пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и эпидемиологический порог (ECOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*.

Флуконазол также проявляет активность in vitro в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также эндемичных плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований, существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между AUC и дозой флуконазола. Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и, в меньшей степени, кандидемии. Аналогично, лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует более высокую МИК, менее эффективно.

Механизмы развития резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие 1 или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую МИК флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата in vivo и в клинической практике.

У обычно чувствительных к флуконазолу видов *Candida* наиболее часто встречаемым механизмом формирования резистентности является воздействие на ферменты, являющиеся мишенями для действия азолов отвечающие за биосинтез эргостерола. Резистентность может развиваться в результате мутации, повышенной выработки фермента, механизмов эффлюкса лекарственного вещества или формирования компенсаторных метаболических путей.

Сообщалось о развитии суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые часто имеют природную сниженную чувствительность (*C. glabrata*) или резистентность к флуконазолу (например, *C. krusei* или *C. auris*). В случаях таких инфекций может потребоваться применение альтернативной антигрибковой терапии. Для некоторых видов *Candida*, обладающих природной резистентностью к флуконазолу, таких как *C. krusei*, или недавно появившихся, таких как *C. auris*, механизмы резистентности полностью не ясны.

Пограничные значения (по EUCAST)

По результатам анализа фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным препаратам – подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) разработал пограничные значения чувствительности к флуконазолу для грибов рода *Candida* («Обоснование применения флуконазола EUCAST (2020)» – редакция 3). Эти пограничные значения разделялись на пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя (которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК), и пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (которые чаще всего являются возбудителями инфекций у человека). Эти пограничные значения представлены в таблице ниже:

Противо- грибковые препараты	Пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (Ч≤/Р>)						Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя ^A (Ч≤/Р>)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	НД	-	2/4	2/4	2/4

Ч = чувствительный; Р = резистентный;

A = пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным ФК/ФД и не зависели от распределения на определенные виды по МИК. Они используются только для микроорганизмов, для которых не существуют конкретные пограничные значения;

НД – недостаточно доказательств того, что рассматриваемые виды являются хорошей мишенью для терапии лекарственным средством;

«-» – не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии этим лекарственным препаратом.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Абсорбция

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется и его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90 % его концентрации в плазме крови после внутривенного введения. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч после приема препарата натощак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. Равновесная концентрация (на

уровне 90 %) достигается к 4–5 дню лечения при многократном приеме препарата 1 раз в сутки. Прием препарата в первый день в нагрузочной дозе, в два раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь равновесной концентрации (на уровне 90 %) ко второму дню лечения.

Распределение

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

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

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

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения препарата в дозе 150 мг один раз в неделю составляла 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после окончания терапии.

Биотрансформация

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченной радиоактивными изотопами, лишь 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел 4.5), а также ингибитором изофермента CYP2C19.

Элиминация

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет примерно 30 ч. Основным путем выведения препарата является почечная экскреция, причем примерно 80 % принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно для лечения вагинального кандидоза и один раз в сутки или один раз в неделю для лечения других заболеваний.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивался с 30 ч до 98 ч. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

Фармакокинетика в период лактации

В фармакокинетическом исследовании у 10 кормящих женщин, которые временно или постоянно прекратили грудное вскармливание своих младенцев, оценивались концентрации флуконазола в плазме и в грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема препарата флуконазола в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном мо-

локе в средней концентрации равной примерно 98 % от концентрации в материнской плазме. Через 5,2 часа после приема дозы средняя пиковая концентрация в грудном молоке составляла 2,61 мг/л. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/в сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/в сутки, что составляет примерно 40 % от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте <2 недель) или 13 % от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

Дети

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одном исследовании с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования.

После введения флуконазола в дозе 2–8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC флуконазола составляла около 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 ч до 18 ч, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 ч) наблюдался после однократного приема препарата, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями с участием 12 недоношенных детей со сроком гестации около 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 ч (в пределах от 9 ч до 36 ч); средняя масса тела при рождении составляла 0,9 кг (в пределах от 0,75 кг до 1,10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Максимум 5 внутривенных инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 ч. Средний период полувыведения составлял 74 ч (в пределах 44–185 ч) в первый день, с уменьшением на седьмой день в среднем до 53 ч (в пределах 30–131 ч) и на тринадцатый день в среднем до 47 ч (в пределах 27–68 ч). Значения AUC составляли 271 мкг·ч/мл (в пределах 173–385 мкг·ч/мл) в первый день, затем увеличивались до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292–734 мкг·ч/мл) на седьмой день и снизились в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167–566 мкг·ч/мл) к тринадцатому дню. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070–1470 мл/кг) в первый день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510–2130 мл/кг) на седьмой день и до 1328 мл/кг (диапазон 1040–1680) на тринадцатый день.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 ч после приема препарата. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг·ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных значений у здоровых добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не оказывало существенного

влияния на значения AUC и $C_{\max}$. Кроме того, клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, экскретировавшегося с мочой в неизмененном виде (0-24 ч, 22 %) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях эффекты наблюдались только в концентрациях, которые считаются в значительной степени превышающими концентрации у человека, что указывает на небольшую значимость для клинического применения.

Канцерогенность

Флуконазол не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей и крыс, получавших флуконазол перорально в течение 24 месяцев в дозах 2,5; 5 или 10 мг/кг/сутки (приблизительно в 2-7 раз больше рекомендуемой дозы для человека). У самцов крыс, получавших 5 и 10 мг/кг/сутки флуконазола, отмечалось увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярных аденом.

Мутагенез

Флуконазол, с метаболической активацией или без нее, давал отрицательные результаты в тестах на мутагенность у 4 штаммов *Salmonella typhimurium* и в клетках лимфомы L5178Y у мышей. Цитогенетические исследования *in vivo* (клетки костного мозга мышей после перорального введения флуконазола) и *in vitro* (лимфоциты человека при уровне воздействия флуконазола 1000 мкг/мл) не выявили признаков хромосомных мутаций.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не повлиял на фертильность самцов или самок крыс, получавших перорально суточные дозы 5, 10 или 20 мг/кг или парентеральные дозы 5, 25 или 75 мг/кг флуконазола.

В дозах 5 или 10 мг/кг не наблюдалось влияния на плод, в дозах 25 и 50 мг/кг и выше наблюдалось увеличение частоты возникновения анатомических нарушений плода (добавочные ребра, расширение почечной лоханки) и задержки окостенения. В дозах от 80 мг/кг до 320 мг/кг наблюдалось возрастание эмбриолетальности у крыс; аномалии развития плода включали волнистые ребра, незаращение твердого неба и аномальное черепно-лицевое окостенение.

При пероральном приеме 20 мг/кг флуконазола наблюдалась небольшая задержка начала родов, при внутривенном введении 20 мг/кг и 40 мг/кг наблюдались дистония и пролонгирование родов у нескольких самок. Нарушения в процессе родов были отражены незначительным увеличением числа мертворожденных детенышей и снижением выживаемости новорожденных при этих уровнях дозы. Эти эффекты согласуются с видоспецифической способностью высоких доз флуконазола снижать синтез эстрогена. Такое изменение гормонального фона не наблюдалось у женщин, получавших флуконазол (см. раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-17, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, картофельный крахмал.

Состав капсулы: желатин, метилпарагидроксибензоат E218, титана диоксид E171, пропилапарагидроксибензоат E216.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5 Форма выпуска и упаковка

Флуконазол, капсулы 50 мг: 7 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

Флуконазол, капсулы 150 мг: 1 капсула в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку для всех дозировок или 2 контурные ячейковые упаковки для дозировки 150 мг вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

Флуконазол, капсулы 50 мг №7х1: по рецепту врача.

Флуконазол, капсулы 150 мг №1х1: без рецепта врача.

Флуконазол, капсулы 150 мг №1х2: по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс: + 375 (177) 73-56-12, + 375 (177) 73-11-56

Эл. почта: market@borimed.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

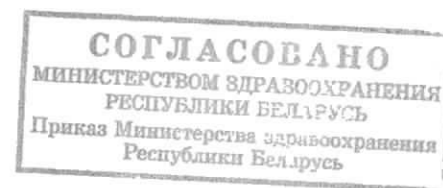
Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

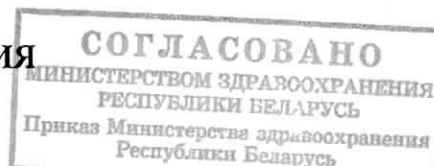
Тел/факс: +375 (177) 73-56-12, +375 (177) 73-11-56

Эл. почта: market@borimed.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

20/12/1127



9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26 августа 2003 г.

Дата последнего подтверждения регистрации: 22 апреля 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Март 2023

Общая характеристика лекарственного препарата Флуконазол доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети Интернет <http://www.rceth.by>.