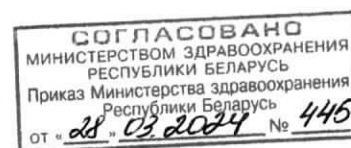


1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дифлазон® капсулы 50 мг и 150 мг.
Fluconazole

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая капсула Дифлазона 50 мг содержит 50 мг флуконазола.
 Каждая капсула Дифлазона 150 мг содержит 150 мг флуконазола.

Вспомогательное вещество с известным действием

	капсулы 50 мг	капсулы 150 мг
лактоза	47,3 мг	141,9 мг

Список вспомогательных компонентов находится в разделе 6.1

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 50 мг: капсулы с колпачком светло-голубого цвета и телом белого цвета, капсула содержит порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 150 мг: капсулы с колпачком и телом светло-голубого цвета, капсула содержит порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**4.1 Показания для применения**

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

Дифлазон 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 средств не приемлемо.

Дифлазон 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).

3977 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

- Для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (например, у пациентов с гемобластозами, проходящих химиотерапию, или пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток) (см. раздел 5.1).

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

Дифлазон 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. Дифлазон 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.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозирование

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 один раз в сутки.	Обычно как минимум 6 – 8 недель. В случае угрожающих жизни инфекций суточная доза может быть увеличена до 800 мг.
	Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидивов.	200 мг один раз 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 один раз 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 мг – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 мг – 200 мг один раз в сутки.	7 – 21 день (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). При необходимости у больных с выраженным снижением иммунитета лечение может продолжаться в течение более длительного периода.
	- Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200 мг – 400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100 мг – 200 мг один раз в сутки.	14 – 30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). При необходимости у больных с выраженным снижением иммунитета лечение может продолжаться в течение более длительного периода.

3977 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

	- Кандидурия	200 мг – 400 мг один раз в сутки	7 – 21 день. При необходимости у больных с выраженным снижением иммунитета лечение может продолжаться в течение более длительного периода.
	- Хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в сутки	14 дней
	- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50 мг – 100 мг один раз в сутки	До 28 дней. 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 мг – 200 мг один раз в сутки или по 200 мг 3 раза в неделю.	В течение неограниченного периода у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
	- Кандидоз пищевода	100 мг – 200 мг один раз в сутки или по 200 мг 3 раза в неделю.	В течение неограниченного периода у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
Генитальный кандидоз	- Острый вагинальный кандидоз	150 мг	Однократно
	- Кандидозный баланит		
	- Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год)	150 мг один раз в три дня – всего 3 дозы (1-й, 4-й и 7-й дни) с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю.	Поддерживающая доза: 6 месяцев.

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; для лечения <i>tinea pedis</i> может потребоваться терапия до 6 недель.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 мг – 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	Лечение следует продолжать до замены инфицированного ногтя (роста неинфицированного ногтя). Для восстановления ногтей на пальцах рук обычно требуется от 3 до 6 месяцев, на пальцах ног - от 6 до 12 месяцев. Тем не менее, скорость роста ногтей может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластины остаются деформированными.
Профилактика кандидозных инфекций у пациентов продолжительной нейтропенией		200 мг – 400 мг один раз в сутки	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит $1000/\text{мм}^3$.

Особые категории пациентов

Пожилые пациенты

Подбор доз осуществляют с учетом функции почек (см. подраздел «Нарушение функции почек»).

Нарушение функции почек

При однократном введении препарата коррекции дозы не требуется. При необходимости многократного применения (в том числе у детей) начальная доза должна составлять 50 - 400 мг в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию. После чего суточная доза препарата определяется (в зависимости от показаний) как описано далее.

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

Пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо принимать по одной дозе препарата (100 %) после каждого сеанса гемодиализа. В дни свободные от диализа пациентам следует принимать меньшую дозу препарата, учитывая клиренс креатинина.

Нарушение функции печени

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

Не следует превышать максимальную дозу 400 мг / сутки.

Как и для взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Дифлазон принимают однократно в сутки.

Информация касательно детей с нарушениями функции почек представлена в подразделе «Нарушение функции почек». Исследования фармакокинетики у детей с почечной недостаточностью не проводились (информацию о «доношенных новорожденных», у которых часто обнаруживается незрелость почек см. ниже).

Дети грудного, раннего, дошкольного и младшего школьного возраста (от 28 дней до 11 лет)

Показание	Режим дозирования	Рекомендации
- Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг. Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки.	Нагрузочная доза может быть назначена в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.
- Инвазивный кандидоз - Криптококковый менингит	6 – 12 мг/кг один раз в сутки.	В зависимости от тяжести заболевания.
- Поддерживающая терапия с целью профилактики рецидива криптококкового менингита у детей группы риска	6 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания.
- Профилактика кандидозных	3 – 12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от

инфекций у детей с ослабленным иммунитетом	выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении.
---	---

Подростки (12 – 17 лет)

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

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по безопасности применения по другим показаниям у детей приведены в разделе 4.8 *Нежелательные реакции*. При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (12 – 17 лет) доза должна быть такой же, как и у взрослых.

Доношенные новорожденные (0 – 27 дней)

Выведение флуконазола у новорожденных происходит медленно. Имеются немногочисленные данные по фармакокинетике, подтверждающие следующий режим дозирования (см. раздел 5.2).

Возрастная группа	Режим дозирования	Рекомендации
Доношенные новорожденные (0 – 14 дней)	Та же доза в мг/кг, как и для детей в возрасте от 28 дней до 11 лет, каждые 72 часа.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 72 часа.
Доношенные новорожденные (15 – 27 дней)	Та же доза в мг/кг, как и для детей в возрасте от 28 дней до 11 лет, каждые 48 часов.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг/кг каждые 48 часов.

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 активному веществу, близким по структуре азольным соединениям или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, указанных в разделе 6.1.

По данным исследования лекарственного взаимодействия с многократным приемом препаратов, одновременное применение терфенадина противопоказано пациентам, принимающим многократные суточные дозы 400 мг и выше флуконазола. Пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных средств, 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

По данным исследования применения флуконазола для лечения *трихофитии* у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил < 20 %. Следовательно, Дифлазон не следует применять для лечения *трихофитии*.

Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола при лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, следовательно, 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

Препарат следует назначать с осторожностью больным с нарушением функции почек (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 описана в разделе 4.5.

Гепатобилиарная система

Дифлазон следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени.

В редких случаях применение флуконазола было связано с токсическими изменениями печени, главным образом, у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. В случае гепатотоксических эффектов, связанных с приемом флуконазола, четкой связи с суточной дозой препарата, длительностью терапии, полом и возрастом больных установлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола, как правило, обратимо после прекращения лечения.

Во время терапии флуконазолом необходимо регулярно контролировать активность печеночных ферментов и наблюдать за состоянием пациента. Пациент должен быть проинформирован о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). При появлении клинических признаков или симптомов заболевания печени прием флуконазола должен быть незамедлительно прекращен.

Сердечно-сосудистая система

Применение некоторых азолов, включая флуконазол, связывают с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT путем ингибирования тока ионов через выпрямляющие калиевые каналы (I_{Kr}). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (такими как амиодарон), может быть усилено за счет ингибирования цитохрома P450 (CYP) 3A4. Наблюдения в постмаркетинговый период показали, что при применении флуконазола увеличение интервала QT и приступы тахикардии «типа пируэт» отмечали в очень редких случаях у пациентов с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии.

Дифлазон следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Галофантрин

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

Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола развивались эксфолиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь, которая расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациента с инвазивными / системными грибковыми инфекциями, следует тщательно наблюдать за его состоянием и отменить флуконазол при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы.

Были сообщения о лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Гиперчувствительность

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

Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих Дифлазон 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 показали увеличение распространения инфекций, вызываемых видами *Candida*, отличными от *C. albicans*. Они часто по своей природе устойчивы (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют пониженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии в связи с неэффективностью лечения. Рекомендуется принимать во внимание уровень распространенности устойчивости к флуконазолу у различных видов *Candida*.

Специальная информация о некоторых ингредиентах лекарственного средства

Дифлазон содержит лактозу. Больные с редкой наследственной патологией непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.

Противопоказан совместный прием флуконазола и следующих лекарственных средств:

Цизаприд

У пациентов, одновременно принимавших флуконазол и цизаприд, наблюдалось развитие нежелательных явлений со стороны сердца, в том числе, полиморфной желудочковой тахикардии «*типа пируэт*». В контролируемом клиническом исследовании применение флуконазола в дозе 200 мг один раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг четыре раза в сутки привело к существенному увеличению концентрации цизаприда в плазме и удлинению интервала QTc. Совместное лечение флуконазолом и цизапридом противопоказано (см. раздел 4.3).

Терфенадин

В связи с развитием тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, получающих противогрибковые препараты из группы азолов в сочетании с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В одном исследовании при дозе флуконазола 200 мг в сутки удлинения интервала QTc установлено не было. Другое исследование при суточных дозах флуконазола 400 мг и 800 мг показало, что флуконазол в дозах 400 мг в сутки и выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при совместном приеме. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг и выше с терфенадином противопоказано (см. раздел 4.3). При применении флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Астемизол

Совместное применение флуконазола и астемизола может привести к снижению клиренса последнего. В результате повышения концентрации астемизола в плазме возможно удлинение интервала QT и, в редких случаях, развитие полиморфной желудочковой тахикардии «*типа пируэт*». Применение флуконазола совместно с астемизолом противопоказано (см. раздел 4.3).

Пимозид

Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, полагают, что совместное применение флуконазола и пимозида может привести к ингибированию метаболизма последнего. В свою очередь, повышение концентрации

пимозида в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и, в редких случаях, развитию полиморфной желудочковой тахикардии «*типа пируэт*». Применение флуконазола совместно с пимозидом противопоказано (см. раздел 4.3).

Хинидин

Несмотря на то, что соответствующие исследования *in vitro* или *in vivo* не проводились, совместное применение флуконазола и хинидина может привести к ингибированию метаболизма последнего. Применение хинидина сопровождалось удлинением интервала QT и, в редких случаях, развитием полиморфной желудочковой тахикардии «*типа пируэт*». Совместное применение флуконазола и хинидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Эритромицин

Совместное применение флуконазола и эритромицина повышает риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, «*типа пируэт*»), и, как следствие, внезапной коронарной смерти. Применение флуконазола и эритромицина противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременное применение не рекомендуется

Галофантрин

Флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме вследствие тормозящего влияния на CYP3A4. Совместное применение может повышать риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, «*типа пируэт*»), и, как следствие, внезапной коронарной смерти. Данного сочетания следует избегать (см. раздел 4.4).

При одновременном применении следует соблюдать осторожность

Амиодарон

Применение флуконазола совместно с амиодароном может привести к ингибированию метаболизма амиодарона, а также к удлинению интервала QT. При необходимости одновременного применения флуконазола и амиодарона следует соблюдать осторожность, особенно при применении флуконазола в высоких дозах (800 мг).

При совместном применении следует соблюдать осторожность и корректировать дозы

Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Рифампицин

Введение флуконазола совместно с рифампицином приводило к уменьшению AUC на 25 % и к снижению периода полувыведения флуконазола на 20 %. У пациентов, одновременно получающих рифампицин, следует рассмотреть возможность увеличения дозы флуконазола.

Исследования взаимодействия показали, что в случае, когда флуконазол вводят перорально совместно с пищей, циметидином, антацидами или используют после облучения всего тела для пересадки костного мозга, клинически значимого нарушения всасывания флуконазола не происходит.

Гидрохлортиазид

В фармакокинетическом исследовании лекарственного взаимодействия совместное введение многократных доз гидрохлортиазида здоровым добровольцам, получавшим флуконазол, увеличивало концентрацию флуконазола в плазме на 40 %. Учитывая

величину данного эффекта, необходимость изменения режима дозирования флуконазола при сопутствующем приеме диуретиков отсутствует.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. Помимо выявленных / установленных взаимодействий (приведенных далее), существует риск повышения концентрации в плазме других соединений, метаболизирующихся посредством CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, если они вводятся совместно с флуконазолом. Таким образом, следует проявлять осторожность при назначении указанных комбинаций; следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола эффект ингибирования ферментов сохраняется в течение 4 - 5 дней после прекращения терапии (см. раздел 4.3).

Аброцитиниб

Флуконазол (ингибитор CYP2C19, 2C9, 3A4) увеличивает экспозицию активной части аброцитиниба на 155%. При совместном применении с флуконазолом дозу аброцитиниба следует скорректировать в соответствии с инструкциями по применению аброцитиниба.

Алфентанил

У здоровых добровольцев совместное применение флуконазола (400 мг) и алфентанила (20 мкг/кг внутривенно) приводило к увеличению AUC₁₀ алфентанила в 2 раза, вероятно, за счет ингибирования CYP3A4. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин

Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется определять концентрации 5-нортриптилина и / или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и по прошествии первой недели лечения. При необходимости следует откорректировать дозы амитриптилина / нортриптилина.

Амфотерицин В

Параллельное введение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным и сниженным иммунитетом показало следующие результаты: небольшой дополнительный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *S. Albicans*; отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*; антагонизм двух лекарственных средств при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническая значимость результатов, полученных в этих исследованиях, неизвестна.

Антикоагулянты

В постмаркетинговый период поступали сообщения о случаях кровотечения (гематомы, носовое, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и мелена), обусловленных увеличением протромбинового времени у пациентов, принимавших флуконазол параллельно с варфарином. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. В ходе совместной терапии флуконазолом и варфарином наблюдалось увеличение протромбинового времени вплоть до двукратного, вероятно, вследствие ингибирования метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9. У пациентов, принимавших антикоагулянты кумаринового ряда или индандион совместно с флуконазолом, следует тщательно контролировать протромбиновое время. При необходимости следует откорректировать дозы антикоагулянта.

Бензодиазепины (короткого действия), например, мидазолам, триазолам

После приема внутрь мидазолама и флуконазола наблюдалось существенное увеличение концентрации мидазолама в сыворотке крови и усиление психомоторных эффектов. Одновременный прием перорально 200 мг флуконазола и 7,5 мг мидазолама привел к увеличению AUC и периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Применение 200 мг флуконазола в сутки совместно с 0,25 мг триазолама привело к увеличению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 раза и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов последнего. В случае, когда пациентам, получающим флуконазол, необходимо назначение бензодиазепинов, следует рассмотреть возможность снижения дозы последнего, а также установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Карбамазепин

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

Блокаторы кальциевых каналов

Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются посредством CYP3A4. Флуконазол способен повышать их системную экспозицию. Рекомендуются проводить постоянный мониторинг на предмет выявления нежелательных явлений.

Целекоксиб

При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) отмечалось повышение C_{max} и AUC последнего на 68 % и 134 %, соответственно. При сочетании с флуконазолом может потребоваться снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид

Комбинированная терапия циклофосфамидом и флуконазолом приводит к повышению уровней билирубина и креатинина в сыворотке. Эта комбинация может быть назначена, принимая во внимание соответствующие риски повышения концентраций.

Фентанил

Сообщалось об одном случае интоксикации фентанилом с летальным исходом вследствие возможного взаимодействия с флуконазолом. Кроме того, в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что флуконазол значительно замедляет его элиминацию. Повышенные концентрации фентанила могут приводить к угнетению дыхательной функции. Следует тщательно контролировать состояние пациентов из-за потенциального риска угнетения дыхания. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Риск миопатии и рабдомиолиза увеличивается (в зависимости от дозы) при совместном применении флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся посредством CYP3A4, например, аторвастатина и симвастатина, или посредством CYP2C9, например, флувастатина (снижение метаболизма статинов в печени). Если совместная терапия является необходимой, то пациент должен наблюдаться на предмет выявления возможных симптомов миопатии / рабдомиолиза и контроля уровней креатининкиназы. При выраженном повышении уровня креатининкиназы либо при

3977 - 2017



подозрении или выявлении миопатии / рабдомиолиза следует прекратить прием указанных препаратов. В соответствии с инструкцией по применению статинов могут потребоваться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Ибрутиниб

Умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию ибрутиниба в плазме крови и могут повысить риск токсичности. Если совместного применения нельзя избежать, то необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в день (две капсулы) на время применения ингибитора и обеспечить тщательное медицинское наблюдение.

Ивакафтор (отдельно или в сочетании с препаратами того же терапевтического класса)

Совместное введение с ивакафтором, потенцирующим регулятором трансмембранной проводимости (CFTR) при муковисцидозе, увеличивало воздействие ивакафтора в 3 раза, а воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) - в 1,9 раза. Необходимо уменьшить дозу ивакафтора (при приеме отдельно или в комбинации) в соответствии с инструкциями по применению ивакафтора.

Олапариб

Умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию олапариба в плазме крови; одновременное использование не рекомендуется. Если невозможно избежать этой комбинации, необходимо ограничить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

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

Циклоспорин

Флуконазол значительно увеличивает концентрацию и AUC циклоспорина. В ходе совместной терапии флуконазолом (200 мг в сутки) и циклоспорином (2,7 мг / кг в сутки) наблюдалось увеличение AUC последнего в 1,8 раза. Такая комбинация может быть назначена при снижении дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

Эверолимус

Несмотря на то, что исследования *in vivo* или *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке за счет угнетения СYP3A4.

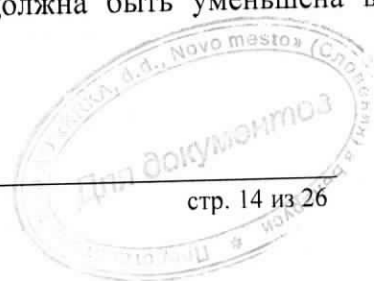
Сиролимус

Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме предположительно за счет угнетения его метаболизма посредством СYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может быть назначена при условии коррекции дозы сиролимуса в зависимости от его концентрации и терапевтического эффекта.

Такролимус

Флуконазол может до пяти раз повышать концентрацию в сыворотке такролимуса при его пероральном применении за счет ингибирования метаболизма посредством СYP3A4 в кишечнике. При в/в введении такролимуса существенных изменений фармакокинетики выявлено не было. Повышение концентрации такролимуса ассоциировалось с развитием нефротоксичности. Доза такролимуса для приема внутрь должна быть уменьшена в зависимости от его концентрации в плазме 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. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов в течение всего периода лечения.

Луразидон

Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию луразидона в плазме. Если одновременного применения нельзя избежать, то необходимо уменьшить дозу луразидона, как указано в инструкции по применению.

Метадон

Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Может потребоваться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

При одновременном применении с флуконазолом C_{max} и AUC флурбипрофена были увеличены на 23 % и 81 %, соответственно. Аналогичным образом, при совместном применении флуконазола и рацемического ибупрофена (400 мг), C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] были увеличены на 15 % и 82 %, соответственно.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, известно, что флуконазол способен увеличивать системную экспозицию НПВС, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). В случае совместного применения рекомендуется проводить постоянный мониторинг на предмет выявления нежелательных явлений и токсичности, связанных с приемом НПВС. Может потребоваться коррекция дозы НПВС.

Фенитоин

Флуконазол ингибирует метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно вызвало увеличение AUC_{24} и C_{min} фенитоина на 75 % и 128 %, соответственно. При одновременном применении следует контролировать уровни фенитоина в сыворотке крови с целью исключения токсического действия.

Преднизон

Имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени, получавшего лечение преднизолом, на фоне отмены флуконазола после 3 месячного курса терапии. Прекращение приема флуконазола предположительно вызвало повышение активности CYP3A4, что привело к увеличению метаболизма преднизона. Пациенты, длительно получающие флуконазол и преднизон, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в связи с риском развития недостаточности коры надпочечников при отмене флуконазола.

Рифабутин

Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. Есть сообщения о проявлении увеита у пациентов, которым совместно вводили флуконазол и рифабутин. При комбинированной терапии следует принимать во внимание симптомы токсического действия рифабутина.

Саквинавир

Флуконазол увеличивает AUC и $C_{\max}$ саквинавира примерно на 50 % и 55 %, соответственно, за счет ингибирования метаболизма саквинавира в печени посредством CYP3A4 и ингибирования Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия с 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 и вводимых перорально препаратов сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид) приводило к удлинению их периода полувыведения. При одновременном применении рекомендуется постоянный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы этих лекарственных средств.

Теofilлин

В плацебо-контролируемом исследовании лекарственного взаимодействия применение 200 мг флуконазола в течение 14 дней привело к снижению средней скорости плазменного клиренса теофиллина на 18 %. При назначении флуконазола, пациенты, получающие высокие дозы теофиллина или имеющие иной повышенный риск проявления его токсичности, должны находиться под медицинским наблюдением на предмет выявления симптомов токсического действия. При появлении признаков токсичности следует провести соответствующую коррекцию терапии.

Тофацитиниб

Концентрация в плазме тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые одновременно являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и сильными ингибиторами CYP2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки при его сочетании с этими препаратами.

Толваптан

При применении толваптана, субстрата CYP3A4, совместно с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP3A4, воздействие толваптана значительно увеличивается (200% по AUC; 80% по $C_{\max}$), с существенным увеличением риска нежелательных реакций, особенно значительного диуреза, обезвоживания и острой почечной недостаточности. В случае одновременного применения следует уменьшить дозу толваптана в соответствии с указаниями в инструкции по применению, а также пациента следует часто контролировать на предмет любых нежелательных реакций, связанных с толваптаном.

Алкалоиды барвинка

Несмотря на отсутствие специальных исследований, считается, что при применении флуконазола возможно повышение концентраций в плазме крови алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) и развитие нейротоксичности, что может быть связано с ингибированием CYP3A4.

Витамин А

Имеется сообщение об одном случае, когда у пациента, получавшего комбинированную терапию транс-ретиноевой кислотой (кислотная форма витамина А) и флуконазолом, нежелательные эффекты, связанные с ЦНС, развивались в форме доброкачественной внутричерепной гипертензии, которая исчезла после прекращения лечения флуконазолом. Эта комбинация может быть использована, но следует иметь в виду риск нежелательных эффектов, связанных с ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4)

Совместное введение вориконазола (перорально) (400 мг каждые 12 часов в первые сутки, затем 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола (перорально) (400 мг в первые сутки, затем 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым мужчинам привело к увеличению C_{max} и AUC_t вориконазола в среднем на 57 % (90 % ДИ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДИ: 40 %, 128 %), соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и / или частоты приёма вориконазола к устранению данного эффекта. При одновременном применении рекомендуется мониторинг ассоциированных с вориконазолом нежелательных явлений.

Зидовудин

Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC зидовудина, вводимого перорально, на 84 % и 74 %, соответственно, что связано со снижением клиренса последнего примерно на 45 %. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128 %. Пациенты, получающие такую комбинацию, должны наблюдаться на предмет связанных с зидовудином побочных реакций. Может потребоваться снижение дозы зидовудина.

Азитромицин

В открытом, рандомизированном, трёхстороннем, перекрестном исследовании у 18 здоровых субъектов оценивали влияние одной перорально принятой дозы азитромицина 1200 мг на фармакокинетику одной перорально принятой дозы флуконазола 800 мг, а также влияние флуконазола на фармакокинетику азитромицина. Никакого существенного фармакокинетического взаимодействия между этими лекарственными средствами отмечено не было.

Пероральные контрацептивы

Было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива и нескольких доз флуконазола. При назначении флуконазола в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов установлено не было, при ежедневном приеме флуконазола в дозе 200 мг AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела были увеличены на 40 % и 24 %, соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированных пероральных контрацептивных средств.

4.6 Фертильность, беременность и лактация**Женщины детородного возраста**

Перед началом лечения пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

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

При более длительных курсах лечения можно рассмотреть возможность применения контрацепции у женщин детородного возраста на протяжении всего периода лечения и в течение 1 недели после приема последней дозы.

Беременность

Наблюдательные исследования показывают повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого и/или второго триместра беременности, по сравнению с женщинами, не принимавшими флуконазол или принимавшими азолы для местного применения в течение того же периода.

Данные наблюдения нескольких тысяч беременных женщин, получавших суммарную дозу ≤ 150 мг флуконазола в первом триместре, не показали увеличения общего риска пороков развития плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании воздействие перорального флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышенным риском пороков опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших суммарные дозы ≤ 450 мг по сравнению с пациентками, использующими местные азолы, и примерно 4 дополнительным случаям на 1000 женщин, получавших кумулятивные дозы более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95% ДИ 1,05–1,58) для 150 мг флуконазола перорально и 1,98 (95% ДИ 1,23–3,17) для доз более 450 мг флуконазола.

Доступные эпидемиологические исследования пороков развития сердца при применении флуконазола во время беременности дают противоречивые результаты. Однако метаанализ 5 наблюдательных исследований, включающих несколько тысяч беременных женщин, принимавших флуконазол в первом триместре, выявил увеличение риска пороков развития сердца в 1,8–2 раза по сравнению с отсутствием использования флуконазола и/или местным применением азолов.

Сообщалось о случаях врожденных дефектов у младенцев, чьи матери получали высокие дозы (400–800 мг/день) флуконазола во время беременности в течение 3 и более месяцев для лечения кокцидиоидомикоза. Врожденные дефекты, выявленные у этих детей, включают брахицефалию, дисплазию ушных раковин, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедренной кости и лучеплечевой синостоз. Причинно-следственная связь между применением флуконазола и этими врожденными дефектами неясна.

Не следует принимать флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения в период беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Не следует принимать флуконазол в высоких дозах и / или проводить длительные курсы лечения в период беременности, за исключением случаев лечения потенциально опасных для жизни инфекций.

Грудное вскармливание

Флуконазол проникает в грудное молоко, при этом его концентрации не превышают таковые в плазме крови. Возможно продолжение грудного вскармливания после однократного применения флуконазола в стандартной дозе 150 мг.

Грудное вскармливание не рекомендовано после многократного применения флуконазола или после приема его высоких доз.

Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья ребенка, а также клиническую необходимость матери в флуконазоле и любые возможные побочные эффекты у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, от флуконазола или исходного состояния матери.

Фертильность

Флуконазол не оказывает влияние на фертильность самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования.

Специальные исследования не проводились.

Пациенты должны быть проинформированы о возможном появлении головокружения и судорог (см. раздел 4.8). В случае возникновения указанных симптомов управление автотранспортом и другими движущимися механизмами не рекомендовано.

4.8 Нежелательные реакции

Краткий профиль безопасности

Были сообщения о лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) при лечении флуконазолом (см. раздел 4.4).

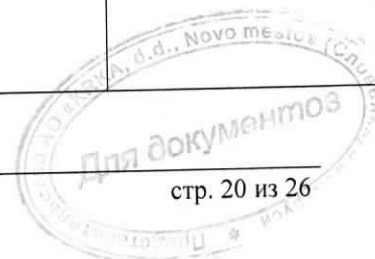
Наиболее часто ($> 1 / 10$) сообщали о таких побочных реакциях, как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы и сыпь.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения: очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редкие (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редкие ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Класс систем органов	Частые	Нечастые	Редкие	Частота неизвестна
Нарушения со стороны лимфатической системы и системы кроветворения		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилаксия	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Гиперхолестерин - емия, гипертриглицерид - емия, гипокалиемиа	
Нарушения психики		Сонливость, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса	Тремор	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго		
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы			Аритмия типа «пируэт» (см. раздел 4.4), удлинение интервала QT (см. раздел 4.4).	
Нарушения со стороны желудочно-	Боль в животе, рвота,	Запор, диспепсия, метеоризм,		

кишечного тракта	диарея, тошнота	сухость во рту		
Гепатобилиарные нарушения	Повышение уровня активности аланинами нотрансферазы (см. раздел 4.4), повышение уровня аспартатам инотрансферазы (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 пустулез (см. раздел 4.4) эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Миалгия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

* включая стойкую лекарственную эритему



Дети и подростки

Характер и частота побочных реакций, а также отклонения в результатах исследований, полученных для детей в ходе клинических испытаний, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения мониторинга соотношения пользы и риска. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о неблагоприятных реакциях:

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «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

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Имеется несколько сообщений о передозировке флуконазолом, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

Лечение

Симптоматическое (поддерживающие меры, при клинической необходимости - промывание желудка).

Флуконазол выводится главным образом с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Гемодиализ в течение 3 часов понижает концентрацию флуконазола в сыворотке крови на 50 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ: J02AC01.

5.1 Фармакодинамика

Механизм действия

Флуконазол – противогрибковое средство из группы триазолов. Основной механизм действия заключается в ингибировании реакции 14 α -ланостерол-деметилирования, опосредуемой цитохромом P450, 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 более селективен к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки 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 в сутки не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола. Исследования взаимодействия продемонстрировали, что однократная или многократная доза 50 мг флуконазола не влияет на метаболизм антипирина.

3977 - 2017



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* демонстрирует пониженную чувствительность к флуконазолу, в то время как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. МИК и эпидемиологическое пороговое значение (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*.

Соотношение фармакокинетических (ФК) / фармакодинамических (ФД) параметров

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 (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 резистентности

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы резистентности к противогрибковым средствам из группы азолов. Известно, что по отношению к некоторым штаммам, имеющим один или более таких механизмов развития резистентности, флуконазол демонстрирует высокую МИК, что оказывает негативное влияние на его эффективность *in vitro* и в клинической практике.

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм развития устойчивости связан с целевыми ферментами азолов, которые ответственны за биосинтез эргостерола. Устойчивость может быть вызвана мутацией, повышенным продуцированием фермента, механизмом эффлюкса препарата или развитием компенсаторных путей.

Сообщалось о случаях развития суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida*, помимо *C. albicans*, которые часто по своей природе имеют пониженную чувствительность (*C. glabrata*) или устойчивость к флуконазолу (например, *C. krusei*, *C. auris*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии. У некоторых по природе устойчивых (*C. krusei*) или с приобретенной устойчивостью (*C. auris*) видов *Candida* механизмы устойчивости не были полностью определены.

Пограничные значения (EUCAST)

По результатам анализа фармакокинетических и фармакодинамических данных, чувствительности *in vitro* и клинического ответа EUCAST – AFST (Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным средствам – подразделение по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) разработал пограничные значения чувствительности к флуконазолу для грибов рода *Candida* (EUCAST Обоснование применения флуконазола (2020) - версия 3; Европейский комитет по определению чувствительности к антибактериальным средствам, противогрибковым агентам, Таблицы пограничных значений для интерпретации МИК, версия 10.0, действительна с 04 февраля 2020 г.). Эти пограничные значения разделялись на таковые, не связанные с конкретным видом возбудителя (в большей степени определялись по данным фармакокинетики и фармакодинамики и не зависели от распределения на определенные виды по МИК), и таковые, связанные с конкретным видом возбудителя (которые чаще всего являются возбудителями инфекций у человека). Данные представлены в таблице ниже.

Противо- грибковые средства	Пограничные значения, связанные с конкретным видом возбудителя (чувствительный $\leq$ / резистентный $>$)						Пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя ^А (чувствительный $\leq$ / резистентный $>$)
	<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	0,001*/16	--	2/4	2/4	2 / 4

А – пограничные значения, не связанные с конкретным видом возбудителя, которые в большей степени определялись по данным фармакокинетики и фармакодинамики и не зависели от распределения на определенные виды по МИК.

-- не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, т. к. данный вид микроорганизмов плохо поддается терапии этим лекарственным средством.

* = все штаммы *C. glabrata* относится к категории I. МИК против *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивые, если они превышают 16 мг/л. Категория «Чувствительный» (Ч) ($\leq 0,001$ мг/л) предназначена для того, чтобы избежать ошибочной классификации штаммов «I» как штаммов «Ч». I - Чувствительный к повышенному воздействию: микроорганизм классифицируется как чувствительный к повышенному воздействию, когда существует высокая вероятность терапевтической эффективности при увеличении воздействия лекарственного препарата за счет корректировки режима дозирования или его концентрации в месте инфицирования.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается и его концентрация в плазме крови (и общая биодоступность) составляет более 90 % его концентрации в плазме крови после внутривенного введения. Сопутствующий прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови прямо достигается через 0,5 - 1,5 часа после приема натощак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. 90 % уровень равновесной концентрации достигается к 4 - 5 дням лечения (при многократном приеме препарата 1 раз в сутки). Прием препарата в первый день в нагрузочной дозе, соответствующей двойной суточной дозе, позволяет достичь 90 % уровень равновесной концентрации ко второму дню лечения.

Распределение

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

Флуконазол хорошо проникает во все ткани и жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте аналогичны его содержанию в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 80 % от его уровня в плазме крови. В роговом слое, эпидермисе, дерме и экзокринных потовых железах достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме лекарственного средства в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – 5,8 мкг/г. При применении в дозе

150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7 день составляла 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола после приема препарата в дозе 150 мг один раз в неделю в течение 4 месяцев составила 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; концентрации определялись в образцах ногтей через 6 месяцев после окончания лечения.

Биотрансформация

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

Выведение

Период полувыведения из плазмы составляет около 30 часов. Основным путем выведения флуконазола является его экскреция почками, около 80 % введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

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

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($СКФ < 20$ мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Соответственно, этой категории пациентов необходимо снизить дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает концентрации 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 флуконазола в дозе 150 мг. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке 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 недели), или 13% от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

Детская популяция

Оценку фармакокинетики проводили в 5 исследованиях с участием 113 детей: в двух исследованиях с однократным приемом препарата, в двух – с многократным и в одном – с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования. Дополнительные сведения были получены в ходе благотворительного испытания.

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 варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата (около 24 часов) наблюдался после однократного приема, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола после его однократного в/в 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 часа (от 9 до 36 часов); средняя масса тела при рождении составляла 0,9 кг (от 0,75 до 1,10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Максимум 5 в/в инфузий флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (в пределах 44 – 185 часов) в первый день, с уменьшением на седьмой день в среднем до 53 часов (в пределах 30 – 131 час) и на тринадцатый день в среднем до 47 часов (в пределах 27 – 68 часов). Значения AUC составили 271 мкг ч/мл (173 – 385 мкг ч/мл) в первый день, затем увеличивались до 490 мкг ч/мл (292 – 734 мкг ч/мл) на седьмой день и снизились в среднем до 360 мкг ч/мл (167 – 566 мкг ч/мл) к тринадцатому дню. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (1070 – 1470 мл/кг) в первый день, затем со временем увеличивался в среднем до 1184 мл/кг (510 – 2130 мл/кг) на седьмой день и до 1328 мл/кг (1040 – 1680 мл/кг) на тринадцатый день.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять из них одновременно принимали диуретики. C_{max} составляла 1,54 мкг/мл и достигалась через 1,3 часа после приема препарата. Средняя AUC составляла $76,4 \pm 20,3$ мкг ч/мл, средний терминальный период полувыведения составлял 46,2 часа. Значения этих фармакокинетических параметров выше аналогичных показателей 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 неизменном виде (0 – 24 часа, 22 %), и почечный клиренс (0,124 мл/мин/кг) у лиц пожилого возраста были в целом ниже, чем аналогичные показатели у добровольцев более молодого возраста. Следовательно, изменения фармакокинетики флуконазола у пожилых пациентов, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией.

5.3 Данные доклинической безопасности

Эффекты в неклинических исследованиях наблюдались только при экспозициях, которые считались достаточно превышающими максимальное воздействие на человека, что мало значимо для клинического применения.

Канцерогенез

Флуконазол не проявлял признаков возможного канцерогенного действия на мышей и крыс, получавших лечение в течение 24 месяцев в дозе 2,5 мг, 5 мг или 10 мг/кг/сутки (приблизительно в 2-7 раз выше рекомендуемой дозы для человека). У самцов крыс, получавших 5 и 10 мг/кг/сутки, наблюдалась повышенная частота гепатоцеллюлярных аденом.

Репродуктивная токсичность

Флуконазол не оказывал воздействия на фертильность самцов или самок крыс, получавших перорально 5, 10 или 20 мг/кг/сутки или парентерально 5, 25 или 75 мг/сутки.

При дозах 5 или 10 мг/кг никакого воздействия на плод не наблюдалось. При дозах 25 и 50 мг/кг и более наблюдалось увеличение морфологических изменений (добавочные ребра, расширение почечной лоханки), в дозе от 25, 50 и более мг/кг наблюдалась задержка оссификации. При дозах от 80 до 320 мг/кг у крыс увеличилась эмбриолетальность, а внутриутробные нарушения включали волнистые ребра, волчью пасть, патологическую черепно-лицевую оссификацию.

3977 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения

При пероральном приеме в дозе 20 мг/кг наблюдалась незначительная задержка начала родов. Пролонгирование, дискоординация родовой деятельности наблюдались у нескольких самок при внутривенном введении флуконазола в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг. При этих же дозах наблюдались нарушения в родах, приводившие к незначительному увеличению количества мертворожденных детенышей и снижению выживаемости новорожденных.

Эти нарушения являются следствием видоспецифического снижения эстрогена, вызываемого высокими дозами флуконазола. Такое изменение гормона не наблюдалось у женщин, получавших флуконазол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Список вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал, лактоза моногидрат, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, оболочка: желатин ЕР, титана диоксид (Е171), патентованный синий V (Е131).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание упаковки

Капсулы 50 мг: пачка с 7 капсулами (1 блистер из ПВХ / ПВДХ пленки и алюминиевой фольги с 7 капсулами) с листком-вкладышем.

Капсулы 150 мг: пачка с 1 капсулой (1 блистер из ПВХ / ПВДХ пленки и алюминиевой фольги с 1 капсулой) с листком-вкладышем.

6.6 Условия отпуска из аптек

Капсулы 50 мг в блистерах в упаковке № 7 x 1: по рецепту врача.

Капсулы 150 мг в блистерах в упаковке № 1: отпускается без рецепта.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

