

## **Состав**

*действующее вещество:* fluconazole;

1 капсула содержит 150 мг флуконазола;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный;

*состав оболочки капсулы:* желатин, титана диоксид (E 171), индигокармин-голубой (E 132).

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы № 1, цилиндрической формы с полусферическими краями, корпус – белого цвета, крышка – голубого или синего цвета; содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета, без запаха.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ J02A C01.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимый для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является угнетение грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с дальнейшей потерей эргостерола мембранной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома P450, чем к разным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки на протяжении 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных

стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не проявляет клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

Исследования взаимодействия с антипирином продемонстрировало, что применение 50 мг флуконазола однократно или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

#### Чувствительность in vitro.

Флуконазол in vitro демонстрирует противогрибковую активность относительно видов *Candida*, которые встречаются чаще всего (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.krusei* является к нему резистентна.

Также флуконазол in vitro демонстрирует активность как против *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, так и против эндемических плесневелых грибов *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию против штаммов грибов, имеющих один или больше механизмов резистентности, негативно влияющих на эффективность in vivo и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, вызванной другими, чем *C. albicans* видами, которые чаще всего являются нечувствительными к флуконазолу (например *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола подобные при внутривенном и пероральном применении.

#### Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень препарата в плазме крови и системная биодоступность превышают 90 % уровня флуконазола в плазме крови, которая достигается при внутривенном введении

препарата. Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагружающей дозы, которая вдвое превышает обычную суточную дозу.

### Распределение.

Объем распределения приблизительно равняется общему содержанию жидкости в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобен концентрации препарата в плазме крови. У больных грибковым менингитом, уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80 % концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол скапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7-й день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г у здоровых добровольцев и 1,8 мкг/г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

### Биотрансформация.

Флуконазол метаболизируется в незначительной степени. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11 % флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19.

### Выведение.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном состоянии. Клиренс флуконазола пропорциональный к клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не

выявлено.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы крови дает возможность однократного применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применения препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

#### Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, и в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50 %.

#### Пациенты пожилого возраста.

Изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функций почек.

### **Показания**

Острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия нецелесообразна.

Кандидозный баланит, когда местная терапия нецелесообразна.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, применяющим флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно с результатами исследования взаимодействия многократного применения).

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются при помощи фермента CYP2A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

*Цизаприд.* Сообщалось о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Контролируемое исследование продемонстрировало, что одновременное применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и к удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Терфенадин.* Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc, у пациентов, применяющих азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не было выявлено удлинения интервала QTc. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что применение флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозах 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

*Астемизол.* Совместное применение флуконазола и астемизола может уменьшить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и в редких случаях – к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

*Пимозид и хинидин.* Совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

*Эритромицин.* Одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как

следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

*Амиодарон.* Одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к угнетению метаболизма амиодарона. Наблюдалась связь между применением амиодарона и удлинением интервала QT. Одновременное применение флуконазола и амиодарона противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеприведенных лекарственных средств.

*Галофантрин.* Флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применение комбинации этих лекарственных средств.

Совместное применение флуконазола и нижеприведенных лекарственных средств требует осторожности и корректирования дозы.

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследования взаимодействия продемонстрировали, что пероральное применение флуконазола одновременно с употреблением пищи, приемом циметидина, антацидов или дальнейшим облучением всего тела для пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

*Рифампицин.* Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало период полувыведения флуконазола на 20 %. Поэтому для пациентов, применяющих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

*Гидрохлоротиазид.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида к здоровых добровольцев, получающих флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40 %. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола для пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдающимся/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется на протяжении 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

*Альфентанил.* Во время одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC<sub>10</sub>, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может быть необходимым корректирование дозы альфентанала.

*Амитриптилин, нортриптилин.* Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. Рекомендуется измерять концентрации 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина в начале комбинированной терапии и через 1 неделю. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

*Амфотерицин В.* Одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным животным с нормальным иммунитетом и инфицированным животным со сниженным иммунитетом дало такие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

*Антикоагулянты.* Как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина из-за CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может быть необходимой коррекция дозы антикоагулянта.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.*

Назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

Если пациенту, который проходит курс лечения флуконазолом, следует одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует уменьшить и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

*Карбамазепин.* Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30 %. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходимым корректирование дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

*Блокаторы кальциевых каналов.* Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендуется тщательный мониторинг относительно развития побочных реакций.

*Целекоксиб.* При одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C<sub>max</sub> и AUC целекоксиба повышались на 68 % и 134 % соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может быть необходимым уменьшение дозы целекоксиба вдвое.

*Циклофосфамид.* Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, опираясь на риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил.* Сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же в исследовании с участием здоровых добровольцев было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может быть необходимой



коррекции дозы фентанила.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующиеся СYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются СYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Иммуносупрессоры (например циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус).*

*Циклоспорин.* Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сутки и циклоспорина в дозе 2,7 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC циклоспорина в 1,8 раза. Эти препараты можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

*Эверолимус.* Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, известно, что флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови из-за угнетения СYP3A4.

*Сиролимус.* Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом СYP3A4 и Р-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректирования дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

*Такролимус.* Флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения метаболизма такролимуса ферментом СYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

*Лозартан.* Флуконазол угнетает метаболизм лозартана к его активному метаболиту (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендуются

осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

*Метадон.* Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может быть необходимым корректирование дозы метадона.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* При одновременном применении с флуконазолом *Стах* и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) *Стах* и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 % соответственно, по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол может повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может понадобиться корректирование дозы НПВП.

*Фенитоин.* Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75 % и C<sub>min</sub> на 128 %. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови для предотвращения развития токсического действия фенитоина.

*Преднизон.* Сообщалось о случаях, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, которая возникла после прекращения 3-месячного курса терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

*Рифабутин.* Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина сообщалось о случаях развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует иметь ввиду

симптомы токсического действия рифабутина.

*Саквинавир.* Флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира приблизительно на 50 % и 55 % соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействие между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходимым корректирование дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины.* При одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин.* В исследовании взаимодействия препаратов применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18 %. За пациентами, применяющих теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить наблюдение относительно выявления признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

*Алкалоиды барвинка.* Хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно из-за ингибирования CYP3A4, может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

*Витамин А.* Сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумора головного мозга; данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны центральной нервной системы.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4).* Одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C<sub>max</sub> и AUC вориконазола в среднем до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) и 79 % (90 % ДІ: 40

%, 128 %) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует вести наблюдения относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

*Зидовудин.* Флуконазол повышает  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина приблизительно на 45 % при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен приблизительно на 128 % после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, применяющими такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

*Азитромицин.* В ходе исследований оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном однократном применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно. Никаких значительных фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

*Пероральные контрацептивы.* При применении флуконазола в дозе 50 мг влияния на уровень гормонов не было, тогда как при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC этинилэстрадиола на 40 % и левоноргэстрела - на 24 %. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в определенных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

*Ивакафтор.* Сопутствующее применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) - в 1,9 раз. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы CYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

## **Особенности применения**

*Дерматофития.* Соответственно результатов исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет меньше 20 %. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

*Криптококкоз.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

*Глубокие эндемические микозы.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемических микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций относительно дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

*Почечная система.* Пациентам с нарушением функций почек препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Способ применению и дозы»).

*Недостаточность надпочечников.* Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связана с одновременным лечением, описана в разделе «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства».

*Гепатобилиарная система.* Пациентам с нарушением функций печени препарат следует применять с осторожностью. Применение флуконазола ассоциировалось с возникновением редких случаев развития тяжелой гепатотоксичности, включая летальные последствия, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями. В случаях, когда развитие гепатотоксичности ассоциировалось с применением флуконазола, не было определено ее явной зависимости от общей суточной дозы препарата, длительности терапии, пола или возраста пациента. Обычно гепатотоксичность, вызванная флуконазолом, обратима, а ее проявления исчезают после прекращения терапии.

За пациентами, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение относительно развития более тяжелого поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном влиянии на печень (выраженная астения, анорексия, постоянная тошнота, рвота и желтуха). В таком случае применение флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и

пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирует» при применении препарата. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал QT.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, пролонгирующими интервал QTс и метаболизирующихся при помощи фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

*Галофантрин.* Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTс при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется.

*Дерматологические реакции.* Во время применения флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты со СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляется сыпь, которую можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случаях развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы применение флуконазола следует прекратить.

*Гиперчувствительность.* В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

*Цитохром P450.* Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, которые одновременно применяют флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

*Терфенадин.* Следует тщательно следить за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе меньше 400 мг в сутки.

*Вспомогательные вещества.* Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводилось.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения препарата. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего темечка, искривления бедра, плечелучевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сутки) на протяжении по крайней мере трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Данные, полученные во время однократного или повторного применения флуконазола в обычных дозах (< 200 мг/сутки) нескольким сотням беременных женщин в течение I триместра беременности, не продемонстрировали повышенного риска возникновения побочных реакций у плода.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и короткие по длительности курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять высокие дозы флуконазола и/или длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения инфекций, которые могут угрожать жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает наиболее низкой концентрации, чем в плазме крови. Кормление грудью можно продолжать после кратного применения обычной дозы флуконазола, которая составляет 200 мг или

меньше.

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола.

### **Способ применения и дозы**

Капсулы следует глотать целыми. Прием препарата не зависит от приема еды.

*Взрослые.*

Препарат применяют перорально в дозе 150 мг однократно.

*Пациенты пожилого возраста.*

При отсутствии признаков нарушения функций почек для лечения данной категории пациентов применяют обычную дозу для взрослых.

*Нарушение функций почек.*

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При кратном применении препарата корректировать дозу данной категории пациентов не нужно.

*Нарушение функций печени.*

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функций печени, поскольку информации относительно применения флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

### **Дети**

Эффективность и безопасность применения препарата для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные относительно применения препарату детям. Если существует необходимость применения препарата подросткам (возрастом от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

### **Передозировка**

Сообщалось о случаях передозировки флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидальном поведении.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и в случае необходимости – промыть желудок.



Флуконазол в значительной степени экскретируется с мочой; форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

## **Побочные реакции**

Чаще всего ( $> 1/10$ ) сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют такую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании определенных данных).

*Со стороны системы крови:* нечасто – анемия; редко – агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* редко – анафилаксия.

*Со стороны метаболизма:* нечасто – снижение аппетита; редко – гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Со стороны психики:* нечасто – бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса; редко – тремор.

*Со стороны органов слуха:* нечасто – вертиго.

*Со стороны сердца:* редко – пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто – боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота; нечасто – запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто – повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ; нечасто – холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина; редко – печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* часто – сыпь; нечасто – зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное потоотделение; редко – токсический

эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализированный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

*Со стороны костно-мышечной системы:* нечасто – миалгия.

*Общие расстройства:* нечасто – повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

*Дети.*

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований с участием детей по сравнению с такими у взрослых.

*Отчет о подозреваемых побочных реакциях.*

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это дает возможность проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого лекарственного средства. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями местного законодательства.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

1 капсула в блистере, по 2 блистера в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «АСТРАФАРМ».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 08132, Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).