

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол (fluconazole)

1 таблетка содержит флуконазола 100 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, тальк, магния стеарат, натрия крахмала (тип А), натрия кроскармеллоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белые, круглые со скошенными краями таблетки с линией разлома с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов - мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембранный грибковой клетки и может отвечать за противогрибковой активностью флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем к различным системам ферментов цитохрома Р450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 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 ответа на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

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

#### *Чувствительность in vitro*

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковой активностью в отношении видов *Candida* наиболее часто встречающихся (включая *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *Candida krusei* есть к нему резистентной.

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

#### *Фармакологические - Фармакокинетика*

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между МПК и эффективностью против экспериментальных моделей микозов, вызванных видами *Candida*. Согласно результатам клинических исследований, существует линейная зависимость между AUC и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительного клинического ответа на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечения инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

#### *Механизм резистентности*

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую МПК против штаммов грибов, имеющих один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, То, чем *Candida Albicans* видами, часто нечувствительны к флуконазолу (например, *Candida krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола подобны 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, что достигается при введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает обычную суточную дозу.

## *Распределение*

Объем распределения примерно равен общему содержанию воды 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 накапливается в роговом слое.

## *Метаболизм*

Флуконазол метаболизируется незначительно. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, только 11% флуконазола выводится с мочой в измененном виде. Флуконазол является селективным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также ингибитором фермента 2C19.

## *Экскреция*

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

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

## *Почекная недостаточность*

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

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### **Показания**

Лечение таких заболеваний у взрослых как:

- криптококковый менингит;
- коццидиоидомикоз;
- инвазивный кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротовоглотки и кандидоз пищевода кандидурия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- хронический атрофический кандидоз (кандидоз, вызванный использованием зубных протезов) при неэффективности местных стоматологических гигиенических средств;
- вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия является неуместной;
- кандидозный баланит, когда местная терапия является неуместной;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз; разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда показано применять системную терапию,
- дерматофитно онихомикоз, когда применение других лекарственных средств неуместно.

Профилактика таких заболеваний у взрослых как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротовоглотки или пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более случая в год);
- профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией (например, пациенты со злокачественными заболеваниями

крови, которые получают химиотерапию или пациенты при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

## Дети

Применять препарат в форме таблеток данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить таблетку, обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Препарат применять детям для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротовой полости, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к флюконазолу, других азольным соединений или к любой из вспомогательных веществ препарата;
- одновременное применение флюконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флюконазол многократно в дозах 400 мг / сут и выше;
- одновременное применение флюконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина), см. также разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

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

Противопоказано одновременное применение флюконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

*Цизаприд:* сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флюконазол и цизаприд. Одновременное применение 200 мг флюконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки

приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинение интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. «Противопоказания»).

**Терфенадин:** из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTc у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTc. 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. «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 - до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано (см. «Противопоказания»).

**Пимозид и хинидин:** совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано (см. «Противопоказания»).

**Эритромицин:** одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации данных лекарственных средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

**Галофантрин:** флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное

применение этих лекарственных средств потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), и как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств (см. Раздел «Особенности применения»).

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.

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

Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности и коррекции дозы.

#### Влияние других лекарственных средств на флуконазол

Клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении не имеют одновременный прием пищи, циметидин, антациды, а также лучевая терапия всего участка тела (при пересадке костного мозга).

**Рифампицин:** одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращает период полувыведения флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

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

#### Влияние флуконазола на другие лекарственные средства

Флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента 2C19. Кроме зафиксированных и описанных взаимодействий, которые приведены ниже, существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении их с флуконазолом. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо

тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с длительным периодом полувыведения флуконазола его угнетающее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток (см. Раздел «Противопоказания»).

**Альфентанилом:** одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг / кг сопровождается двукратным увеличением показателя AUC10 (возможно, путем ингибиции CYP3A4). Это вызывает необходимость в коррекции дозы альфентанила.

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

**Амфотерицин В:** одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *Candida albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Антикоагулянты как и при применении других азольных противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщали о случаях развития кровотечений (гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, гематурия и молотый) на фоне удлинения протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового или индандиона. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

**Бензодиазепины короткого действия, например, мидазолам, триазолам:** назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилинию 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 / сут 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 надлежащий надзор за состоянием пациента.

Карбамазепин флуконазол угнетает метаболизм карbamазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

*Целекоксиб:* при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) Cmax и AUC целекоксиба повышались на 68% и 134% соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться 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, учитывая возможный риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил:* сообщали об одном летальном случае вследствие интоксикации фентанилом из-за возможной взаимодействие между фентанилом и флуконазолом. Флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может приводить к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:* одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (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 КФК. В случае повышения уровня КФК, а также при подозрении или

выявлении миопатии / рабдомиолиза применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

**Олапарив:** умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапарива в плазме крови одновременное применение не рекомендуется. Если невозможно избежать применения данной комбинации, дозу олапарива необходимо уменьшить до 200 мг дважды в сутки.

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

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

**Эверолимус:** флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в сыворотке крови путем ингибирования CYP3A4.

**Сиролимус:** флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов от приема препарата.

**Такролимус:** флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови к 5 раз при его пероральном применении из-за подавления метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 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 подавляет превращение лозартана в его активного метаболита (E-31 74), что обуславливает большую часть antagonизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

**Метадон:** флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может потребоваться корректировка дозы метадона.

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):*** при одновременном применении с флуконазолом Cmax 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) Cmax и AUC фармакологически активного изомера S - (+) - ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка 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 во избежание развития токсического действия фенитоина.

***Преднизон:*** сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Отмены 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 отмены 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 развитие увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

***Саквинавир:*** флуконазол повышает AUC и Cmax саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибиование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не исследовалась, поэтому они могут быть более выраженным. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины:* одновременное применение флуконазола с оральными производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) приводило к пролонгации периода их полувыведения. Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин:* применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

*Алкалоиды барвинка:* флуконазол, вероятно, из-за ингибиции CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

*Витамин A:* сообщали, что у пациента, который одновременно применял трансретиноеву кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумор головного мозга, исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4):* одновременное применение вориконазола внутрь (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, затем по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дней) и флуконазола внутрь (400 мг в первый день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUC<sub>t</sub> вориконазола в среднем до 57% (90% ДИ: 20%, 107%) и 79% (90% ДИ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, приводит снижение дозы и / или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

*Зидовудин:* флуконазол повышает C<sub>max</sub> и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. Пациенты, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с

применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

*Азитромицин:* при одновременном приеме разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых 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 левоноргестрела - на 24%. Это свидетельствует о том, что многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может влиять на эффективность комбинированного перорального контрацептива.

*Ивакафтор:* одновременное применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранныго регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметилиивакафтора (M1) - в 1,9 раза. 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.* Известно, что при применении флуконазола для лечения дерматофитии у детей последний не превышает гризофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет менее 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 по дозового режима для лечения таких заболеваний нет.

*Глубокие эндемические микозы.* Доказательств эффективности флуконазола для лечения других форм эндемичных микозов, таких как паракокцидиодомикоз, гистоплазмоз и кожно-лимфатический споротрихоз, недостаточно, поэтому рекомендаций к дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

*Почечная система.* Пациентам с нарушением функции почек препарат следует применять с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Недостаточность надпочечников.* Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, и это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с

одновременным лечением предназоном, описанная в разделе Влияние флуконазола на другие лекарственные средства раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

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

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию 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 применения флуконазола следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол вызывает удлинение интервала QT путем ингибиования тока ионов через калиевые каналы внутреннего выпрямления (I<sub>Kr</sub>). Удлинение интервала QT, вызванное другими лекарственными средствами (такими как амиодарон) может усиливаться вследствие ингибирования фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирамиды» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, такими как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал Q-. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения жизненно опасных желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пирамиды».

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, пролонгирующими интервал QTc и метаболизирующимися с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Галофантрин.** Галофантрин является субстратом фермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Аллергические реакции.** При применении флуконазола редко сообщалось о развитии таких эксфолиативных кожных реакций синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, 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 случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применения флуконазола следует прекратить.

**Гиперчувствительность.** В редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций (см. Раздел «Противопоказания»).

**Цитохром P450.** Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Терфенадин.** Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг в сутки (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Вспомогательные вещества**

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Исследований влияния флуконазола на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

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

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

#### *Беременность*

Обсервационное исследование показало повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра.

Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брахицефалию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечоликтальный синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг / сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечение кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Не следует применять обычные дозы флуконазола и краткосрочные 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, потенциально угрожающие жизни.

#### *Кормление грудью*

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентраций, близких к концентрациям в плазме крови (см. Раздел «Фармакодинамика»). Кормление грудью можно продолжать после однократного применения флуконазола в дозе 150 мг.

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

Решение о применении препарата в период кормления грудью следует принимать на основании учета преимуществ грудного вскармливания для здоровья и развития ребенка, клинической необходимости при назначении флуконазола матери и любых потенциальных неблагоприятных воздействий на ребенка, связанных с флуконазолом, поступающей из молоком матери, или состоянием ее здоровья.

### **Фертильность**

Из исследований на животных известно, что флуконазол не влиял на фертильность у самцов и самок крыс.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применять перорально. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. При необходимости многократного применения препарата лечения инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса.

### **Взрослые**

#### **Криптококкоз**

- Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза - 200-400 мг / сут. Продолжительность лечения обычно составляет не менее 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
- Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза составляет 200 мг / сут в течение неограниченного времени.

**Кокцидиоидомикоз.** Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг / сут.

Продолжительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг / сут.

**Инвазивные кандидоз.** Нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день.

Поддерживающая доза - 400 мг / сут. Обычно рекомендуемая продолжительность

лечения кандидемии составляет 2 недели после первых негативных результатов посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.

### Кандидоз слизистых оболочек

- Кандидоз ротовой полости: нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг / сут. Продолжительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидоз пищевода нагрузочная доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза - 100-200 мг / сут. Продолжительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.
- Кандидурии рекомендуемая доза составляет 200-400 мг / сут в течение 7-21 дней. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом продолжительность лечения может быть увеличена.
- Хронический атрофический кандидоз рекомендуемая доза составляет 50 мг / сут в течение 14 дней.
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек рекомендуемая доза составляет 50-100 мг / сут. Продолжительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при снижении иммунитета.

Предупреждения рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск его развития.

Кандидоз ротовой полости, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг / сут или 200 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения является неограниченным для пациентов с подавленным иммунитетом.

Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения числа нейтрофилов более 1000 / мм 3.

### Генитальные кандидозы

- Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.
- Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 и более эпизодов заболевания в год) рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в

неделю в течение 6 месяцев.

## Дерматомикозы

- Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховой дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может длиться до 6 недель.
- Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю в течение 1-3 недель или 50 мг в сутки в течение 2-4 недель.
- Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать, пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

## Дети

Применять препарат в форме таблеток данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить таблетку, обычно возможно в возрасте от 5 лет.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

Как и при аналогичных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического ответа. Препарат применять 1 раз в сутки.

Дозировка препарата детям с нарушением функции почек приведены ниже. Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью.

### *Дети в возрасте от 12 лет*

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

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитальных кандидозов у детей не установлены. Если существует насущная

необходимость применения препарата детям (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

#### *Дети в возрасте от 5 до 11 лет*

Кандидоз слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг / кг / сут, поддерживающая доза - 3 мг / кг / сут. Начальную дозу можно применять в первый день с целью быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидоз, криптококковый менингит доза составляет 6-12 мг / кг / сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития: доза составляет 6 мг / кг / сут в зависимости от степени тяжести заболевания.

Профилактика кандидоза у пациентов с иммунодефицитом: доза составляет 3-12 мг / кг / сут в зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. Дозы для взрослых).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. Ниже).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Флуконазол выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде. При разовом применении корректировать дозу флуконазола не требуется. Пациентам (включая детей) с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от терапевтических показаний. После этого суточную дозу (в зависимости от показаний) следует рассчитывать в соответствии с нижеследующей таблице:

КК (мл / мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%

Регулярный диализ	100% после каждого диализа
-------------------	----------------------------

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе, должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого диализа. В день, когда диализ не проводится, пациент должен получать дозу, откорректированный в зависимости от клиренса креатинина.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

### **Дети**

Применять препарат в форме таблеток данной категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить таблетку, обычно возможно в возрасте от 5 лет.

### **Передозировка**

*Симптомы:* галлюцинации и параноидальное поведение.

*Лечение симптоматическое* (в том числе промывание желудка и поддерживающая терапия). Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

### **Побочные реакции**

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* анемия, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия.

*Метаболические и алиментарные расстройства:* снижение аппетита, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Психические нарушения:* бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса, тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* вертиго.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* боль в животе, диарея, тошнота, рвота, запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

*Гепатобилиарной системы:* повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* сыпь, зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное потоотделение, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*  
миалгия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

## Дети

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов у детей, кроме генитального кандидоза, сопоставимы с таковыми у взрослых.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

Таблетки по 100 мг, по 10 в блистере в картонной упаковке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД.

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

СП-289 (А), РИИКУ Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, достать. Алвар (Раджастан), Индия.

## **Источник инструкции**

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