

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола 50 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат, крахмал кукурузный кукурузный; кремния диоксид коллоидный натрия лаурилсульфат; магния стеарат в состав капсулы входят: кармоизин (Е 122), патентованный синий V (Е 131), титана диоксид (Е 171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердая желатиновая капсула размером 3, с белой основой и голубой крышечкой, которая содержит порошок белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов, мощный селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14-альфа-ланостерол-деметилювания, опосредованного цитохромом Р450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14-альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола. Флуконазол является более селективным к грибковым ферментам цитохрома Р450, чем в различных системах 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 оказывает 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 противогрибковую активностью в отношении видов *Candida* наиболее часто встречающихся (включая *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*). *C.glabrata* демонстрирует широкий диапазон чувствительности к флуконазолу, тогда как *C.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*.

#### Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средств. Флуконазол демонстрирует высокую МПК против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность in vivo и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, Вызванной другими чем *C. 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. При применении в дозе 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 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 в здоровых добровольцев и 1,8 мкг / г при заболеваниях ногтей; флуконазол определялся в образцах ногтей через 6 месяцев после завершения терапии.

#### 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 CYP2C19.

#### Экскреция.

Период полувыведения флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов. Большая часть препарата выводится почками, причем 80% введенной 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.

#### *Почечная 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 снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - путем интраперитонеальной диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Период полувыведения - 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на  $Cl_{CR}$  и AUC.  $Cl_{CR}$  (74 мл / мин), процент флуконазола, что экскретуется с мочой в неизмененном виде (0-24 часа, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл / мин / кг) у пациентов данной возрастной группы были ниже, чем аналогичные показатели у младших добровольцев. Поэтому изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста зависят от параметров функции почек.

## **Показания**

Лечение таких заболеваний у взрослых, как:

- криптококковым менингит
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидоз;
- кандидоз слизистых оболочек, включая кандидоз ротоглотки 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 не является целесообразной;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не является целесообразной;
- 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 является не уместным.

Профилактика таких заболеваний у взрослых, как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ 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 пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которые получают химиотерапию, или пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

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

Флуконазол назначают детям для лечения кандидоза слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, 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 флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг / сут и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP2A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина, амиодарона и эритромицина).

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

Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных 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. 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 удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано (см. «Противопоказания»).

*Терфенадин.* Из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих лекарственных средств. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. При применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки было зафиксировано, что применение флуконазола в дозе 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов. Совместное применение флуконазола в дозе 400 мг или выше с терфенадином противопоказано (см. «Противопоказания»). При применении флуконазола в дозе 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; в редких случаях - до пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пирует. 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, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызвать удлинение интервала QT и в редких случаях приводить к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пирует. 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 с нижеприведенными лекарственными средствами.

*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. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно в случае применения высокой дозы флуконазола (800 мг).

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследование взаимодействия показали, что одновременное употребление пищи, применение циметидина, антацидов или дальнейшее облучение всего тела для



пересадки костного мозга не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

*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 здоровым добровольцам, которые получали 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 умеренным ингибитором цитохрома P450 (CYP) изоферментов 2C9 и 3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором 2C19. При одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью, при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения (см. Раздел «Противопоказания»).

*Альфентанил.* При одновременном применении альфентанила в дозе 20 мкг / кг и флуконазола в дозе 400 мг наблюдалось двукратное увеличение AUC<sub>10</sub>, возможно, из-за ингибирования CYP3A4. Может потребоваться корректировка 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. В случае необходимости следует откорректировать дозу амитриптилина / нортриптилином.

*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 *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов неизвестно.

*Антикоагулянты.* Как и при применении других азольным противогрибковых средств при одновременном применении флуконазола и варфарина зафиксированы случаи развития кровотечений (гематомы, 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 через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно принимающих антикоагулянты кумаринового или инданедион. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.*

Применение 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 в сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и периода полувыведения 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, необходимо одновременно назначить терапию бензодиазепинами, дозу последних следует

уменьшить и установить надлежащий надзор за состоянием пациента.

*Карбамазепин.* Флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск развития токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться коррекция 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. Рекомендуются тщательный мониторинг 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 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 риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

*Фентанил.* Сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Было продемонстрировано, что флуконазол значительно замедлял элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* Совместное 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 креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию / рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Олапариб.* Умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибов, поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапарибу ограничивают дозами 200 мг 2 раза 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 в сутки 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. Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, известно, что 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 препарата.

*Такролимус.* Флуконазол может повышать концентрацию такролимуса в сыворотке крови в 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 угнетает метаболизм лозартана к его активного метаболита (Е-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма 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 C<sub>max</sub> 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) C<sub>max</sub> 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 может повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол может 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.* Сообщалось 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 развития увеита. При применении такой комбинации лекарственных средств следует учитывать симптомы токсического действия рифабутина.

*Саквинавир.* Флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром / ритонавиром не исследовалась, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка 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 регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теofilлин.* 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.

*Тофацитиниб.* Влияние тофацитинибу возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощного ингибирования 2C19 (например, флуконазол). Поэтому рекомендуется снизить дозу тофацитинибу до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

*Алкалоиды барвинка.* 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 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 1-й день, затем по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) привело к повышению максимальной концентрации и AUC<sub>т</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. По состоянию пациентов, принимающих 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 в дозе 1200 мг и флуконазола в дозах 800 мг в процессе открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного исследования, в котором приняли участие 18 здоровых добровольцев, оценивали влияние азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном приеме разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

*Пероральные контрацептивы*. Проводилось 2 фармакокинетических исследования многократного применения флуконазола и комбинированного перорального контрацептива. 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 трансмембранного регулятора проводимости, повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) - в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

## **Особенности применения**

*Дерматофития*. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности, 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 дозовому режиму для лечения таких заболеваний нет.

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

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

*Недостаточность надпочечников*. Кетоконазол, как известно, вызывает недостаточность надпочечников, это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизолоном, описанная в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Влияние флуконазола на другие лекарственные средства ».

*Со стороны гепатобилиарной системы.* Пациентам с нарушениями 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 случае, 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 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 ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (I<sub>Kr</sub>). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например, амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт 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 прогрессирующей сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами,

продолжают интервал QTc и метаболизируются 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 продлевает интервал QTc при применении в рекомендованных терапевтических дозах. Одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. Разделы «Противопоказания» и «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 со 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 сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. Раздел «Противопоказания»).

*Цитохром P450.* Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно принимающих флуконазол и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются 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. 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 флуконазола на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судор при применении флуконазола. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с механизмами.

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

#### Беременность.

Обсервационные исследования продемонстрировали повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности.

Сообщалось о многочисленных врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечопроменевий синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг / сут) в течение по крайней мере трех или более месяцев для лечение кокцидиоидоз. 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 необходимости.

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

#### Грудное вскармливание.

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому его назначение женщинам в период лактации не рекомендуется. Грудное вскармливание возможно после однократного применения стандартной дозы флуконазола 200 мг меньшей. Грудное вскармливание не рекомендуется при многократном применении или применении высоких доз флуконазола.

#### Фертильность.

Исследования на животных мужского и женского пола не продемонстрировали влияния флуконазола на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Добова доза флуконазолу залежить від виду та тяжкості грибкової інфекції. Для більшості випадків вагінального кандидозу достатньо разового застосування препарату. При необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу.

Препарат застосовують перорально. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

#### Дорослі.

### *Криптококоз.*

- Лікування криптококового менінгіту: навантажувальна доза становить 400 мг у перший день. Підтримуюча доза – 200–400 мг/добу. Тривалість лікування зазвичай становить щонайменше 6–8 тижнів. При інфекціях, що загрожують життю, добову дозу можна збільшити до 800 мг.
- Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку: рекомендована доза препарату становить 200 мг/добу протягом необмеженого часу.

*Кокцидіоїдоз.* Рекомендована доза становить 200–400 мг/добу. Тривалість лікування становить 11–24 місяці чи довше залежно від стану пацієнта. Для лікування деяких форм інфекції, а особливо для лікування менінгіту, може бути доцільним застосування дози 800 мг/добу.

*Інвазивні кандидози.* Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день. Підтримуюча доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії.

### *Кандидоз слизових оболонок.*

- Кандидоз ротоглотки: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100–200 мг/добу. Тривалість лікування становить 7–21 день (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.
- Кандидоз стравоходу: навантажувальна доза становить 200–400 мг у перший день, підтримуюча доза – 100–200 мг/добу. Тривалість лікування становить 14–30 днів (до досягнення ремісії), але може бути збільшена для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом.
- Кандидурія: рекомендована доза становить 200–400 мг/добу протягом 7–21 днів. Для пацієнтів із тяжким імунодефіцитом тривалість лікування можна збільшити.
- Хронічний атрофічний кандидоз: рекомендована доза становить 50 мг/добу протягом 14 днів.
- Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок: рекомендована доза становить 50–100 мг/добу. Тривалість лікування становить до 28 днів, але може бути збільшена залежно від тяжкості та виду інфекції або зниження

імунітету.

*Попередження рецидиву кандидозу слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ, які мають високий ризик його розвитку.*

- Кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу: рекомендована доза становить 100–200 мг/добу або 200 мг 3 рази на тиждень. Тривалість лікування є необмеженою для пацієнтів із пригніченим імунітетом.

*Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією.*

Рекомендована доза становить 200–400 мг. Лікування слід розпочинати за кілька днів до очікуваного розвитку нейтропенії та продовжувати протягом 7 днів після підвищення кількості нейтрофілів понад 1000/мм<sup>3</sup>.

*Генітальні кандидози.*

- Гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт: рекомендована доза становить 150 мг разово.
- Лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік): рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на 3 дні. Усього слід застосувати 3 дози (1 день, 4 день та 7 день). Після цього слід застосувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

*Дерматомікози.*

- Мікози стоп, мікоз гладкої шкіри, паховий дерматомікоз, кандидозні інфекції шкіри: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень або 50 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 2–4 тижні. Лікування мікозу стоп може тривати до 6 тижнів.
- Різнобарвний лишай: рекомендована доза становить 300–400 мг 1 раз на тиждень протягом 1–3 тижнів або 50 мг на добу протягом 2–4 тижнів.
- Дерматофітний оніхомікоз: рекомендована доза становить 150 мг 1 раз на тиждень. Лікування слід продовжувати, поки на місці інфікованого нігтя не виросте здоровий. Для відростання здорових нігтів на руках та на великих пальцях ніг зазвичай необхідно 3–6 місяців та 6–12 місяців відповідно. Однак швидкість росту нігтів у пацієнтів може бути різною та залежати від віку. Після успішного лікування тривалих хронічних інфекцій форма нігтя іноді залишається деформованою.

Діти.

Застосовувати лікарський засіб у формі капсул даній категорії пацієнтів можна тоді, коли діти здатні безпечно проковтнути капсулу, що зазвичай є можливим у віці від 5 років.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг.

Як і при аналогічних інфекціях у дорослих, тривалість лікування залежить від клінічної та мікологічної відповіді. Флуконазол застосовують 1 раз на добу.

Дозування препарату дітям із порушенням функцій нирок наведене нижче. Фармакокінетика флуконазолу не досліджувалася у дітей із нирковою недостатністю.

#### Діти віком від 12 років.

Залежно від маси тіла та пубертатного розвитку лікарю слід оцінити, яка доза препарату (для дорослих чи для дітей) є оптимальною для пацієнта. Клінічні дані свідчать про те, що у дітей кліренс флуконазолу є вищим порівняно з дорослими. Застосування доз 100 мг, 200 мг та 400 мг дорослим та доз 3 мг/кг, 6 мг/кг та 12 мг/кг дітям призводить до досягнення порівнянної системної експозиції.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування флуконазолу дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

#### Діти віком від 5 до 11 років.

Кандидози слизових оболонок: початкова доза становить 6 мг/кг/добу, підтримуюча доза – 3 мг/кг/добу. Початкову дозу можна застосовувати в перший день з метою швидшого досягнення рівноважної концентрації.



Інвазивні кандидози, криптококовий менінгіт: доза препарату становить 6–12 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку: доза препарату становить 6 мг/кг/добу залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Профілактика кандидозів у пацієнтів з імунодефіцитом: доза препарату становить 3–12 мг/кг/добу залежно від вираженості та тривалості індукованої нейтропенії (див. дози для дорослих).

#### Пацієнти літнього віку.

Дозу необхідно підбирати залежно від стану нирок (див. нижче).

#### Пацієнти з порушенням функцій нирок.

При разовому застосуванні коригувати дозу флуконазолу не потрібно. Пацієнтам (включаючи дітей) із порушенням функцій нирок при необхідності багаторазового застосування препарату у перший день лікування слід застосовувати початкову дозу 50–400 мг залежно від показання. Після цього добову дозу (залежно від показання) слід розраховувати відповідно до нижченаведеної таблиці:

| <i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i> | <i>Відсоток від рекомендованої дози</i> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| > 50                              | 100 %                                   |
| ≤ 50 (без діалізу)                | 50 %                                    |
| Регулярний діаліз                 | 100 % після кожного діалізу             |

Пацієнтам, які перебувають на регулярному діалізі, необхідно отримувати 100 % рекомендованої дози після кожного діалізу. У день, коли діаліз не проводиться, пацієнт має отримувати дозу, відкориговану залежно від кліренсу креатиніну.

### Порушення функцій печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо.

### **Дети**

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

### **Передозировка**

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинациях и параноидального поведения.

При передозировке необходимо провести симптоматическую поддерживающую терапию и при необходимости промыть желудок.

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

### **Побочные реакции**

Чаще всего побочными реакциями ( $> 1/10$ ) являются головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы крови.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $> 1 / 10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Нечасто анемия.

Редко агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко анафилаксия.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Нечасто: снижение аппетита.

Редко гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

*Психические нарушения.*

Нечасто: бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы.*

Часто головная боль.

Нечасто судороги, головокружение, парестезии, нарушения вкуса.

Редко тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.*

Нечасто вертиго.

*Со стороны сердца.*

Редко пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Часто боль в брюшной полости, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

*Со стороны гепатобилиарной системы.*

Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы крови.

Нечасто холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярной поражения.

*Со стороны кожи и подкожной ткани.*

Часто высыпания.

Нечасто: зуд, медикаментозный дерматит, включая фиксированный медикаментозный дерматит, крапивница, повышенное потоотделение.

Редко токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алоpecia.

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

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 флуконазола с участием детей сопоставимы с таковыми у взрослых.

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 капсул в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Медокеми ЛТД (Центральный Завод) / Medochemie LTD (Central Factory).

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

1-10 ул. Константинополес, Лимассол, 3011, Кипр /

1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.

### **Источник инструкции**

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