

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола 150 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая лактоза моногидрат, магния стеарат натрия лаурилсульфат; желатиновая капсула: железа оксид черный (E172), железа оксид желтый (E172), титановый диоксид (E171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы, размер № 1, крышечка и корпус матового светло-зеленого цвета, содержащие порошок от белого до почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Флуконазол является противогрибковым средством класса триазолов. 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 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 продемонстрировали, что применение 50 мг флуконазола разово или многократно не влияет на метаболизм антипирина.

#### Чувствительность in vitro.

Флуконазол in vitro демонстрирует противогрибковой активностью по видам *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*.

#### Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

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 площадью под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечение инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

#### 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., То, чем *C. albicans*, видами, часто нечувствительны к флуконазолу (например, *C. krusei*). Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

#### Контрольные точки (согласно рекомендациям Европейского комитета по исследованиям чувствительности к антимикробным средствам).

Основываясь на исследовании фармакокинетической/фармакодинамической информации, чувствительности *in vitro* и клинического ответа, были определены контрольные точки для флуконазола для микроорганизмов рода *Candida*. Они были разделены на контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетической/фармакодинамической информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК, и на контрольные точки, связанные с определенным видом наиболее часто ассоциируются с инфекциями у человека. Эти контрольные точки приведены ниже.

| Противогрибковое средство | Контрольные точки, связанные с определенным видом S ≤/R > |                         |                       |                             |                           | Точки, не связанные с определенным видом S ≤/R > |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
|                           | <i>Candida albicans</i>                                   | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                  |
| Флуконазол                | 2/4                                                       | IE                      | -                     | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                              |

S = чувствительный;

R = резистентный;

а - контрольные точки, не связанные с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетической/фармакодинамической информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК. Они исследовались только у микроорганизмов, в которых не существует специфической контрольной точки;

- исследование чувствительности не рекомендованы, поскольку данный вид не является целью лекарственной терапии.

IE - доказательств того, данный вид целью лекарственной терапии, недостаточно.

## Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства флуконазола сходны при внутривенном и пероральном применении.

### Абсорбция.

Флуконазол хорошо всасывается при пероральном применении, а уровень флуконазола в плазме крови и системная биодоступность превышают 90% уровня флуконазола в плазме крови, что достигается при его введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание флуконазола при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 0,5-1,5 часа после приема флуконазола натощак. Концентрация флуконазола в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация достигается на 4-5 сутки лечения флуконазолом при многократном применении 1 раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 2-й день лечения при применении в 1-й 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 флуконазола в плазме крови. У больных грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% концентрации в плазме крови.

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающих плазменные, 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-й день лечения составляла 23,4 мкг/г через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения 150 мг 1 раз в неделю составляла 4,05 мкг/г 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 умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также мощным ингибитором фермента 2C19.

#### Выведение.

Период полувыведения из плазмы ( $t_{1/2}$ ) составляет около 30 часов. Большая часть флуконазола выводится почками, причем 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Долгое  $t_{1/2}$  дает возможность разового применения флуконазола при вагинальном кандидозе, а также применение флуконазола 1 раз в неделю при других показаниях.

#### Применение пациентам с почечной недостаточностью.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации  $<20$  мл / мин)  $t_{1/2}$  увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо уменьшить 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%.

#### Применение в период кормления грудью.

Концентрацию флуконазола в плазме крови и материнском молоке в течение 48 часов после приема однократной дозы 150 мг оценивали в процессе фармакокинетического исследования с участием 10 женщин в периоде лактации, временно или постоянно прекратили кормить своих младенцев грудью. В материнском молоке флуконазол обнаружили в средней концентрации примерно 98% от той, что отмечали в плазме крови матери. Через 5,2 часа после приема дозы средняя максимальная концентрация в материнском молоке составляла 2,61 мг/л. Суточная доза флуконазола, полученная младенцем из материнского молока (если принять среднее потребление молока 150 мл/кг/сут), рассчитанная на основе средней максимальной концентрации в молоке, равной 0,39 мг/кг/сут, составляет примерно 40% от дозы, рекомендованной новорожденным (в возрасте  $<2$  недель), или 13% от дозы, рекомендованной младенцам для лечения кандидоза слизистых оболочек.

#### Применение детям.

Данные по фармакокинетике были оценены в 113 детей во время 5 исследований: 2 исследования однократного применения, 2 исследования многократного применения и 1 исследование недоношенных новорожденных.

После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC составляла около  $38 \text{ мкг} \cdot \text{ч/мл}$  на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний  $t_{1/2}$  флуконазола из плазмы крови варьировался между 15

и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный  $t_{1/2}$ , что составляет приблизительно 24 часа, наблюдался после однократного применения флуконазола. Этот показатель сопоставим с  $t_{1/2}$  флуконазола после однократного применения дозы 3 мг/кг детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев. Объем распределения у пациентов этой возрастной группы составил около 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола новорожденным ограничивается фармакокинетическими исследованиями 12 недоношенных детей со сроком гестации примерно 28 недель. Средний возраст ребенка при применении первой дозы составлял 24 часа (от 9 до 36 часов); средняя масса тела при рождении составляла 900 г (от 750 до 1100 г). Для 7 пациентов протокол исследования было выполнено. Максимум 5 инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний  $t_{1/2}$  составлял 74 часа (44-185) в 1-й день, затем снизился до 53 часов (30-131) на 7-й день и до 47 (27-68) на 13-й день. AUC (мкг · ч/мл) составляла 271 (173-385) в 1-й день, увеличилось до 490 (292-734) на 7-й день, затем снизилась до 360 (167-566) на 13-й день. Объем распределения (мл/кг) составлял 1183 (1070-1470) в 1-й день, увеличивался до 1184 (510-2130) на 7-й день и к 1328 (1040-1680) на 13-й день.

#### Применение у пациентов пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов (в возрасте от 65 лет), получавших 50 мг флуконазола перорально. 10 пациентов одновременно применяли диуретики.  $C_{max}$  составляла 1,54 мкг/мл и достигалась в течение 1,3 часа после приема флуконазола. Средняя AUC составила  $76,4 \pm 20,3$  мкг · ч/мл. Средний  $t_{1/2}$  - 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели выше по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев молодого возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на  $C_{max}$  и AUC. Также клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, что экскретировался 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 очевидно зависят от параметров функции почек.

#### **Показания**

- острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия не целесообразна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не целесообразна.

Терапию лекарственным средством можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, однако после получения результатов исследований противомикробную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации относительно соответствующего применения противогрибковых средств.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или в других вспомогательных веществах лекарственного средства;
- одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, принимающим флуконазол многократно в дозах 400 мг в сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения);
- одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4, например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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

Одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств противопоказано.

### *Цизаприд.*

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

### *Терфенадин.*

Из-за случаев развития тяжелой сердечной аритмии, вызванной удлинением интервала QTc у пациентов, получавших азольные противогрибковые

лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих средств. В ходе одного исследования при применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTc. Другое исследование при применении флуконазола в дозах 400 мг и 800 мг в сутки продемонстрировало, что прием флуконазола в дозах 400 мг в сутки или выше значительно повышает уровень терфенадина в плазме крови при их одновременном применении. Одновременное 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.*

Одновременное применение с флуконазолом 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 пируэт. Одновременное применение этих средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

#### *Пимозид и хинидин.*

Одновременное применение с флуконазолом 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 пируэт. Одновременное применение этих средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

#### *Эритромицин.*

Одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к увеличению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт) и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Одновременное применение этих средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

Одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств не рекомендуется.

#### *Галофантрин.*

Одновременное применение флуконазола и галофантрина может приводить к повышению концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Вызванное этим повышение концентрации галофантрина в плазме крови может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт) и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Следует избегать одновременного применения этих средств (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.

#### *Амиодарон.*

Одновременное применение флуконазола и амиодарона может привести к удлинению интервала QT. Одновременное применение этих средств требует осторожности, особенно в случае приема высокой дозы флуконазола (800 мг).

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

#### *Влияние других лекарственных средств на флуконазол.*

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

#### *Рифампицин.*

Одновременное применение с рифампицином приводило к снижению AUC на 25% и сокращает  $t_{1/2}$  флуконазола на 20%. В случае одновременного применения этих средств следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

#### *Гидрохлоротиазид.*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменений в режиме дозирования флуконазола у пациентов, которые одновременно принимают мочегонные средства.

#### *Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.*

Флуконазол является умеренным ингибитором цитохрома Р450 (СYP) фермента 2С9 и 3А4. Флуконазол является мощным ингибитором фермента 2С19. В дополнение к наблюдаемым/документально подтвержденных взаимодействий, описанных ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются СYP2С9, СYP2С19 и СYP3А4. Поэтому применять такие средства одновременно с Флуконазолом 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  $t_{1/2}$  (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Альфентанилом.*

Одновременное применение альфентанила (в дозе 20 мкг/кг) здоровым добровольцам приводило к двукратное увеличение AUC<sub>10</sub> флуконазола (в дозе 400 мг) возможно, из-за ингибирования СYP3А4. В случае одновременного применения этих средств может потребоваться корректировка дозы альфентанила.

#### *Амитриптилин, нортриптилин.*

Одновременное применение с флуконазолом приводило к усилению действия амитриптилина или нортриптилина. В случае одновременного применения этих средств 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 дало следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм этих средств при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в процессе этих исследований, 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. В случае одновременного применения флуконазола с антикоагулянтами кумаринового или инданедионом следует тщательно контролировать протромбиновое время. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.*

Одновременное применение с флуконазолом приводило к значительному повышению концентрации перорального мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и  $t_{1/2}$  мидазолама в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Одновременный прием флуконазола в дозе 200 мг в сутки и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и  $t_{1/2}$  триазолама в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама. В случае одновременного применения флуконазола с бензодиазепинами следует уменьшить дозу бензодиазепинов установить надлежащий мониторинг за состоянием пациента.

*Карбамазепин.*

Одновременное применение с флуконазолом подавляет метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в плазме крови на 30%. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. В случае одновременного применения этих средств может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и эффектов.

*Блокаторы кальциевых каналов.*

Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируется ферментом CYP3A4. Флуконазол потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. В случае одновременного применения этих средств рекомендуется тщательное наблюдение по развитию побочных реакций.

*Целекоксиб.*

Одновременное применение с флуконазолом (200 мг в сутки) повышало  $C_{max}$  и AUC целекоксиба (200 мг) на 68% и 134% соответственно. В случае одновременного применения этих средств может потребоваться уменьшение дозы целекоксиба в 2 раза.

### *Циклофосфамид.*

Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в плазме крови. Эти средства можно применять одновременно, учитывая риск повышения плазменной концентрации билирубина и креатинина.

### *Фентанил.*

Зафиксирован летальный случай интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. К тому же в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение с флуконазолом значительно замедляло элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания. В случае одновременного применения этих средств следует тщательно контролировать состояние пациента. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

### *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.*

Одновременное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-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 средств следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК в плазме крови. В случае повышения уровня КФК, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

### *Олапариб.*

Одновременное применение с умеренными ингибиторами CYP3A4, такими как флуконазол, увеличивает плазменные концентрации олапариба. Одновременное применение этих средств не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапариба ограничивают в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

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

### *Циклоспорин.*

Одновременное применение с флуконазолом значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. При одновременном приеме 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 средства можно применять одновременно при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

#### *Эверолимус.*

Хотя исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили, известно, что флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса в плазме крови из-за подавления CYP3A4.

#### *Сиролимус.*

Одновременное применение с флуконазолом повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем подавления метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и Р-гликопротеин. Эти средства можно применять одновременно при условии корректировки дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и его эффектов.

#### *Такролимус.*

Одновременное применение с флуконазолом может повышать концентрацию такролимуса в плазме крови до 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. В случае одновременного применения этих средств дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от его концентрации.

#### *Лозартан.*

Одновременное применение с флуконазолом угнетает метаболизм лозартана к его активного метаболита (Е-3174), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. В случае одновременного применения этих средств рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

#### *Метадон.*

Одновременное применение с флуконазолом может повышать концентрацию метадона в плазме крови. В случае одновременного применения этих средств может потребоваться корректировка дозы метадона.

### *Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).*

Одновременное применение с флуконазолом повышало  $C_{max}$  и AUC флурбипрофена на 23% и 81% соответственно по сравнению с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг)  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера S - (+) - ибупрофена повышались на 15% и 82% соответственно, по сравнению с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена. Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол может повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). В случае одновременного применения этих средств следует проводить периодическое наблюдение по развитию побочных реакций, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВС.

### *Фенитоин.*

Флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение флуконазола в дозе 200 мг и фенитоина внутривенно в дозе 250 мг приводит к повышению AUC<sub>24</sub> фенитоина на 75% и  $C_{min}$  на 128%. В случае одновременного применения этих средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови во избежание развития его токсического действия.

### *Преднизон.*

Зафиксирован случай, 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. В случае длительного одновременного применения этих средств следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

### *Рифабутин.*

Одновременное применение с флуконазолом повышает концентрацию рифабутина в плазме крови, что приводит к увеличению AUC рифабутина до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина зафиксированы случаи развития увеита. В случае одновременного применения этих средств следует учесть симптомы токсического действия рифабутина.

### *Саквинавир.*

Одновременное применение с флуконазолом 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 исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. В случае одновременного применения этих средств может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

### *Производные сульфонилмочевины.*

Одновременное применение с флуконазолом пролонгирует t<sub>1/2</sub> пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. В случае одновременного применения этих средств рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины.

### *Теofilлин.*

В плацебо-контролируемом исследовании взаимодействия препаратов применения флуконазола в дозе 200 мг в течение 14 суток привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. В случае одновременного применения этих средств пациентов, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует проводить наблюдения по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Терапию следует изменить при появлении признаков токсичности.

### *Тофацитиниб.*

Влияние тофацитиниба возрастает при одновременном применении с лекарственными средствами, которые приводят к умеренному ингибированию CYP3A4 и мощного ингибирования CYP2C19 (например, флуконазол). В случае одновременного применения с такими средствами рекомендуется уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки.

### *Алкалоиды барвинка.*

Хотя соответствующих исследований не проводили, флуконазол, вероятно через ингибирование 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 данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

### *Вориконазол (ингибитор CYP2C9, 2C19 и CYP3A4).*

Одновременное пероральное применение вориконазола (400 мг каждые 12 часов в течение 1 суток, затем в дозе 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 суток) и флуконазола (400 мг в первые сутки, затем в дозе 200 мг каждые 24 часа в течение 4 суток) 8 здоровым добровольцам мужского пола 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. В случае применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения по развитию побочных реакций, ассоциированных с вориконазолом.

### *Зидовудин.*

Одновременное применение с флуконазолом 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. t<sub>1/2</sub> зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. В случае одновременного применения этих средств следует проводить наблюдения по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

### *Азитромицин.*

При одновременном приеме однократном применении азитромицина и флуконазола 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 флуконазолом повышает экспозицию ивакафтора (усилителя муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) - в 1,9 раза. В случае одновременного применения умеренных ингибиторов CYP3A, таких как флуконазол и эритромицин, с ивакафтором рекомендуется снижение его дозы до 150 мг 1 раз в сутки.

### **Особенности применения**

#### *Применение при дерматофитии.*

Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности, общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому лекарственное средство не следует применять для лечения дерматофитии.

#### *Применение при криптококкозе.*

Доказательств эффективности флуконазола для лечения криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозовому режиму лекарственного средства для лечения таких заболеваний нет.

#### *Применение при глубоких эндемических микозах.*

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

#### *Влияние на почки.*

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Риск недостаточности надпочечников.*

Кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, это также может касаться флуконазола, хотя наблюдается редко. Недостаточность надпочечников, связанная с одновременным лечением преднизоном, описанная в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

#### *Влияние на печень.*

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени. 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 ассоциировался 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 лекарственного средства следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему.*

Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала ( $I_{kr}$ ). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например, амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Зафиксировано очень редкие случаи удлинения 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.

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, пролонгируют интервал QTc и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Взаимодействие с галофантрина.*

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»).

#### *Риск дерматологических реакций.*

При применении флуконазола редко сообщали 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 лекарственного средства 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 лекарственного средства следует прекратить.

#### *Риск повышенной чувствительности.*

При применении флуконазола в редких случаях сообщали о развитии анафилактических реакций (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Взаимодействие с ферментами цитохрома P450.*

Флуконазол является умеренным ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным 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»).

#### *Взаимодействие с терфенадином.*

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»).

#### *Особые предостережения относительно вспомогательных веществ.*

Лекарственное средство 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 судом (см. Раздел «Побочные реакции») при применении лекарственного средства. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с механизмами.

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

##### *Беременность.*

По данным обсервационного исследования, существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение I триместра беременности.

Сообщалось про многочисленные врожденные патологии у новорожденных (включая брахицефалия, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего родничка, искривление бедра, плечолучевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг в сутки) в течение по крайней мере 3-х или более месяцев для лечения кокцидиоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не определен.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

В период беременности не следует применять препарат в обычных дозах и для краткосрочных курсов лечения, за исключением крайней необходимости. Также не следует применять препарат в высоких дозах и/или для длительных курсов лечения, за исключением лечения инфекций, которые могут угрожать жизни.

*Период кормления грудью.*

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации, подобной уровня в плазме крови (см. Раздел «Фармакокинетика»). Кормление грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы лекарственного средства, составляет 150 мг. Кормление грудью не рекомендуется при многократном применении лекарственного средства или при применении высоких доз. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в лекарственном средстве и любые потенциальные побочные реакции флуконазолу или основного заболевания матери для ребенка, которого кормят грудью.

*Фертильность.*

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

## **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Капсулы следует глотать целиком. Прием лекарственного средства не зависит от приема пищи.

*Взрослые.*

Лекарственное средство следует применять внутрь в дозе 150 мг однократно.

*Пациенты пожилого возраста.*

При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения этой категории пациентов применяют обычную дозу для взрослых.

*Пациенты с нарушениями функции почек.*

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При разовом применении лекарственного средства корректировать дозу этой категории пациентов не требуется.

*Пациенты с нарушениями функции печени.*

Лекарственное средство 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**

Эффективность и безопасность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющаяся на сегодня информация приведена в разделе «Побочные реакции». Если существует насущная необходимость применения лекарственного средства подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

## **Передозировка**

Получено сообщение о передозировке флуконазолом, одновременно сообщали 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 его выведение. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

## **Побочные реакции**

Чаще всего ( $> 1/10$ ) сообщали о таких побочных реакциях: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы крови, высыпания.

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

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:*

нечасто - анемия; редко - агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

*Со стороны иммунной системы:*

редко - анафилаксия.

*Со стороны метаболизма и питания:*

нечасто - снижение аппетита; редко - гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

*Со стороны психики:*

нечасто - бессонница, сонливость.

*Со стороны нервной системы:*

часто - головная боль; нечасто - судороги, парестезии, головокружение, нарушение вкуса; редко - тремор.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

нечасто - вертиго.

*Со стороны сердца:*

редко - пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт, удлинение интервала QT (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны пищеварительного тракта:*

часто - боль в животе, тошнота, диарея, рвота нечасто - запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

*Со стороны пищеварительной системы:*

часто - повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повышение уровня щелочной фосфатазы (см. раздел «Особенности применения»); нечасто - холестаз, желтуха, повышение уровня билирубина (см. раздел «Особенности применения»); редко - печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатит, гепатоцеллюлярный поражения (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны кожи и подкожной ткани:*

часто - сыпь (см. раздел «Особенности применения»); нечасто - медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, зуд, повышенное потоотделение (см. раздел «Особенности применения»); редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный

пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция (см. раздел «Особенности применения»); частота неизвестна - медикаментозная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

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

нечасто - миалгия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

нечасто - повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

*Дети.*

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

*Сообщение о подозреваемых побочных реакции.*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза/риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

## **Срок годности**

5 лет.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 1 капсуле в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

Без рецепта.

## **Производитель**

Уорлд Медицина Илач Сан. Ве Тидж. А.Ш.

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

15 Теммуз Махаллеши Джамии Йолу Джаддеси №50 Гюнешли Бешикташ,  
Стамбул, Турция.

**Источник инструкции**

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