

## **Состав**

*действующее вещество:* fluconazole;

1 капсула содержит флюконазола 100 мг;

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

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

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы № 2, цилиндрической формы с полусферическими краями, корпус белого цвета, крышка для капсул по 100 мг голубого или синего цвета; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета без запаха.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия.

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

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

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

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

#### Чувствительность in vitro.

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

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

#### Механизм резистентности.

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

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства флуконазола являются подобными 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, который достигается при внутривенном введении препарата. Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание

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

#### Распределение.

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

Флуконазол хорошо проникает во все исследуемые жидкости организма. Уровень флуконазола в слюне и мокроте подобный к концентрации препарата в плазме крови. У больных с 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 дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составляла 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7 день лечения составляла 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

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

#### Биотрансформация.

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

#### Экскреция.

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

Длительный период полувыведения флуконазола 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/хв) период полувыведения увеличивается с 30 до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо снизить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени – путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа длительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

#### Пациенты пожилого возраста.

Средний период полувыведения – 46,2 часа. Эти фармакокинетические показатели являются высшими по сравнению с аналогичными у здоровых добровольцев младшего возраста. Одновременное применение диуретиков не имело значительного влияния на максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, который экскретируется с мочой в неизменном 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 функций почек.

### **Показания**

Лечение таких заболеваний у взрослых как:

- криптококковый менингит;
- кокцидиоидоз;
- инвазивные кандидозы;
- кандидозы 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 рецидивный, когда местная терапия не целесообразна;
- кандидозный баланит, когда местная терапия не целесообразна;
- дерматомикозы, включая микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, разноцветный лишай и кандидозные инфекции кожи, когда

показано применять системную терапию;

- дерматофитный онихомикоз, когда применение других лекарственных средств не целесообразно.

Профилактика таких заболеваний у взрослых как:

- рецидив криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития;
- рецидив кандидоза ротоглотки или пищевода пациентов с ВИС с высоким риском его развития;
- снижение частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше случаев 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 лекарственное средство в форме капсул этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно с 5 лет.

Флуконазол применяют детям для лечения кандидозов слизистых оболочек (кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода), инвазивных кандидозов, криптококкового менингита и для профилактики кандидозных инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Препарат можно применять в качестве поддерживающей терапии для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития.

Терапию препаратом Флуконазол можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; после получения результатов антибактериальной терапии следует откорректировать соответствующим образом.

### **Противопоказания**

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

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

Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся при помощи фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина, амиодарона и эритромицина).

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

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.

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

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

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

*Пимозид и хинидин.* Совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может приводить к угнетению метаболизма пимозида или хинидина,

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

*Эритромицин.* Одновременное применение эритромицина и флуконазола может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пирует») и, как следствие, к внезапной сердечной смерти. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

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

*Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств.*

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

*Совместное применению флуконазола и нижеперечисленных лекарственных средств требует осторожности и корректирования дозы.*

*Влияние других лекарственных средств на флуконазол.*

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

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

*Гидрохлоротиазид.* В исследовании фармакокинетического взаимодействия одновременное многократное применение гидрохлоротиазида здоровым добровольцам, получающим флуконазол, повышало концентрацию флуконазола в плазме крови на 40%. Такие параметры взаимодействия не требуют изменения в режиме дозирования флуконазола для пациентов, которые одновременно получают мочегонные средства.

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

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором изофермента CYP2C19. В дополнение к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, 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 следить за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

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

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

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

*Антикоагулянты.* Как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось



о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, в результате угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты или инданедион. Может быть необходимой коррекция дозы антикоагулянта.

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам.*

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

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

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

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

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

*Циклофосфамид.* Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти

препараты можно применять одновременно, несмотря на риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

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

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся 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 креатинкиназы. В случае значительного повышения уровня креатинкиназы, а также при диагностировании или подозрении на миопатию/рабдомиолиз применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

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

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

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

*Сиролимус.* Флуконазол повышает концентрацию сиролимуса в плазме крови, вероятно, путем угнетения метаболизма сиролимуса ферментом CYP3A4 и P-гликопротеином. Эти препараты можно применять одновременно при условии корректирования дозы сиролимуса в зависимости от уровня концентрации и эффектов препарата.

*Такролимус.* Флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови в 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения 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 до его активного метаболита (E-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II во время применения 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 быть необходимой коррекция 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 такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

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

терапии флуконазолом. Прекращение применения флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые в течение длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после прекращения применения флуконазола.

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

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

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

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

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

*Витамин А.* Сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол,

наблюдались побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в форме псевдотумора головного мозга; данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

*Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4).* Одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов в течение 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов в течение 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, потом по 200 мг каждые 24 часа в течение 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C<sub>max</sub> и AUC вориконазола в среднем до 57% (90% ДІ: 20%, 107%) и 79% (90% ДІ: 40%, 128%) соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частота применения вориконазола или флуконазола к устранению такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдение относительно развития 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 приблизительно на 45% при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также удлинен приблизительно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

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

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

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

ивакафтора до 150 мг 1 раз в сутки.

## **Особенности применения**

*Дерматофития.* В соответствии с результатами исследования флуконазола для лечения дерматофитии у детей, флуконазол не превышает гризеофульвин по эффективности и общий показатель эффективности составляет меньше 20 %. Поэтому Флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

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

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

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

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

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

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

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

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме.

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

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

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

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

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

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

терапевтическим окном, метаболизирующиеся при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

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

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

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

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

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

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

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

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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

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



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

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

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

### **Способ применения и дозы**

Суточная доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Для большинства случаев вагинального кандидоза достаточно разового применения препарата.

При необходимости многократного применения препарата лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к восстановлению активного инфекционного процесса.

Флуконазол применяют, в зависимости от лекарственной формы, перорально или внутривенно путем инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении пути его применения с перорального на внутривенный и наоборот.

Капсулы следует глотать целиком. Прием препарата не зависит от приема пищи.

#### Взрослые.

##### *Криптококкоз.*

Лечение криптококкового менингита: нагрузочная доза составляет 400 мг в первый день. Поддерживающая доза – 200-400 мг/сутки. Длительность лечения обычно составляет не меньше 6-8 недель. При инфекциях, угрожающих жизни, суточную дозу можно увеличить до 800 мг.

Поддерживающая терапия для предупреждения рецидива криптококкового менингита у пациентов с высоким риском его развития: рекомендуемая доза препарата составляет 200 мг/сутки на протяжении неограниченного времени.

##### *Кокцидиоидоз.*

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки. Длительность лечения составляет 11-24 месяца или дольше в зависимости от состояния пациента. Для лечения некоторых форм инфекции, а особенно для лечения менингита, может быть целесообразным применение дозы 800 мг/сутки.

#### *Инвазивные кандидозы.*

Нагружающая доза составляет 800 мг в первый день. Поддерживающая доза – 400 мг/сутки. Обычно рекомендуемая длительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов гемокультуры и исчезновения признаков кандидемии.

#### *Кандидоз слизистых оболочек.*

Кандидоз ротоглотки: нагружающая доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг/сутки. Длительность лечения составляет 7-21 день (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидоз пищевода: нагружающая доза составляет 200-400 мг в первый день, поддерживающая доза – 100-200 мг/сутки. Длительность лечения составляет 14-30 дней (до достижения ремиссии), но может быть увеличена для пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Кандидурия: рекомендуемая доза составляет 200-400 мг/сутки на протяжении 7-21 дня. Для пациентов с тяжелым иммунодефицитом длительность лечения можно увеличить.

Хронический атрофический кандидоз: рекомендуемая доза составляет 50 мг/сутки на протяжении 14 дней.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек: рекомендуемая доза составляет 50-100 мг/сутки. Длительность лечения составляет до 28 дней, но может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или снижения иммунитета.

Предупреждение рецидива кандидоза слизистых оболочек у пациентов с ВИЧ, имеющих высокий риск его развития.

Кандидоз ротоглотки, кандидоз пищевода: рекомендуемая доза составляет 100-200 мг/сутки или 200 мг 3 раза в неделю. Длительность лечения не ограничена для пациентов с угнетенным иммунитетом.

#### *Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией.*

Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг. Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после повышения количества нейтрофилов свыше 1000/мм<sup>3</sup>.

*Генитальные кандидозы.*

Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит: рекомендуемая доза составляет 150 мг однократно.

Лечение и профилактика рецидивных вагинальных кандидозов (4 или больше случаев в год): рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует применить 3 дозы (1-й день, 4-й день и 7-й день). После этого следует применять поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

*Дерматомикозы.*

Микоз стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, кандидозные инфекции кожи: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет 2-4 недели. Лечение микоза стоп может продолжаться до 6 недель.

Разноцветный лишай: рекомендуемая доза составляет 300-400 мг 1 раз в неделю на протяжении 1-3 недель или 50 мг в сутки на протяжении 2-4 недель.

Дерматофитный онихомикоз: рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до тех пор, пока на месте инфицированного ногтя не вырастет здоровый. Для отрастания здоровых ногтей на руках и на больших пальцах ног обычно необходимо 3-6 месяцев и 6-12 месяцев соответственно. Однако скорость роста ногтей у пациентов может быть разной и зависеть от возраста. После успешного лечения длительных хронических инфекций форма ногтя иногда остается измененной.

*Пациенты пожилого возраста.*

Дозу необходимо подбирать в зависимости от состояния функций почек (см. ниже).

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

При разовом применении корректировать дозу флуконазола не нужно. Пациентам (включая детей) с нарушением функций почек при необходимости многократного применения препарата в первый день лечения следует применять начальную дозу 50-400 мг в зависимости от показания. После этого суточную дозу (в зависимости от показания) следует рассчитывать в соответствии с таблицей

ниже:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без диализа)	50 %
Регулярный диализ	100 % после каждого диализа

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

#### Пациенты с нарушением функций печени.

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

#### Дети.

Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг.

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

Дозирование препарата для детей с нарушением функций почек приведено ниже. Фармакокинетику флуконазола не исследовали у детей с почечной недостаточностью.

#### Дети старше 12 лет.

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

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

*Дети с 5 до 11 лет.*

Кандидозы слизистых оболочек: начальная доза составляет 6 мг/кг/сутки, поддерживающая доза – 3 мг/кг/сутки. начальную дозу можно применять в первый день с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Инвазивные кандидозы, криптококковый менингит: доза препарату составляет 6-12 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести заболевания.

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

Профилактика кандидозов у пациентов с иммунодефицитом: доза препарата составляет 3-12 мг/кг/сутки в зависимости от выраженности и длительности индуцированной нейтропении (см. дозы для взрослых).

## **Дети**

Применять препарат Флуконазол в форме капсул этой категории пациентов можно тогда, когда дети способны безопасно проглотить капсулу, что обычно возможно с 5 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## **Передозировка**

Получено сообщение о передозировке флуконазолом; одновременно сообщалось о галлюцинации и параноидальном поведении.

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

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

## **Побочные реакции**

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

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,

< 1/100), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании явных данных).

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

*Со стороны иммунной системы:* редко – анафилаксия.

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

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

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

*Со стороны органов слуха:* нечасто – вертиго.

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

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

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

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

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

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

*Дети.*

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований при участии детей по

сравнению с такими у взрослых.

*Отчет о подозреваемых побочных реакций.*

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

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, 1 блистер в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «АСТРАФАРМ».

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

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

### **Источник инструкции**

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