

## **Состав**

*действующее вещество:* флуконазол;

1 капсула содержит флуконазола 150 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал картофельный; повидон, кальция стеарат оболочка капсулы содержит бриллиантовый синий (Е 133), хинолин желтый (Е 104), желтый закат FCF (Е 110), титана диоксид (Е 171), желатин, чернила черные (в случае нанесения торгового знака предприятия - ЗТ; содержат шеллак Glaze 45 % раствор в этаноле, железа оксид черный (Е172), пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный).

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом и крышкой зеленого цвета. На капсуле допускается наносить товарный знак предприятия - Зт. Содержимое капсул - порошок белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие агломератов частиц порошка.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковые средства для системного применения. Производные триазола. Код АТХ 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 (СYP), 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 и 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 в ответ на стимуляцию АКТГ (АКТГ) у здоровых добровольцев мужского пола.

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

Чувствительность in vitro. Флуконазол in vitro демонстрирует противогрибковой активностью в отношении видов *Candida* наиболее часто встречающихся (включая *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 AUC и дозой флуконазола (примерно 1:1). Также существует прямая, но недостаточная связь между AUC или дозой и положительной клинической ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени - кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую МПК, менее удовлетворительным.

Механизм резистентности. Микроорганизмы рода *Candida* имеют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средств. Флуконазол демонстрирует высокую МПК против штаммов грибов, имеющих один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность in vivo и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida* spp., То, чем *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 фармакокинетического/фармакодинамического 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 фармакокинетического/фармакодинамического 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;

a - контрольные точки, которые не связаны с определенным видом, которые в большей степени определялись на основе фармакокинетического/фармакодинамического информации и не зависят от деления на определенные виды по МПК. Их исследовали 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 подобны при внутривенном и пероральном применении.

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

Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная 90% концентрация достигается на 4-5 сутки лечения препаратом при многократном применении 1 раз в сутки. Равновесная концентрация на уровне 90% достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы вдвое превышает обычную суточную дозу.

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

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

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое.

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

Экскреция. T<sub>1/2</sub> флуконазола из плазмы крови составляет около 30 часов.

Большая часть препарата выводится почками, причем 80% дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Долгое T<sub>1/2</sub> препарата из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин) T<sub>1/2</sub> увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо уменьшить дозу флуконазола. Флуконазол удаляется путем гемодиализа, в меньшей степени - путем интраперитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови на 50%.

Лактация. Флуконазол проникает в грудное молоко.

Дети. После введения 2-8 мг/кг флуконазола детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет АУС составляла около 38 мкг · ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного применения средний период полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировался между 15 и 18 часами; объем распределения составлял 880 мл/кг. Более длительный период полувыведения из плазмы крови, составлял примерно 24 часа, был после разового применения флуконазола.

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

## **Показания**

Лечение таких грибковых инфекций у взрослых как (см. раздел «Фармакодинамика»):

острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит (когда местная терапия нецелесообразна).

Терапию можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований; однако после получения результатов противoinфекционную терапию следует соответственно скорректировать. Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации относительно соответствующего применения противогрибковых средств.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к любым компонентам препарата/другим азольным соединениям. Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше. Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

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

Противопоказано одновременное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

*Цизаприд:* сообщали о развитии побочных реакций со стороны сердца, в том числе о пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, которые одновременно применяли флуконазол и цизаприд. Одновременное

применение 200 мг флуконазола 1 раз в сутки и 20 мг цизаприда 4 раза в сутки приводило к значительному повышению уровня цизаприда в плазме крови и удлинению интервала QT. Одновременное применение флуконазола и цизаприда противопоказано.

*Терфенадин:* из-за случаев развития тяжелых сердечных аритмий, вызванных удлинением интервала QTс у пациентов, которые применяют азольные противогрибковые лекарственные средства одновременно с терфенадином, были проведены исследования взаимодействия этих препаратов. При применении флуконазола в дозе 200 мг в сутки не выявлено удлинение интервала QTс. 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. При применении флуконазола в дозах ниже 400 мг в сутки одновременно с терфенадином следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

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

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

*Эритромицин:* одновременное применение эритромицина и флуконазола повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Применение комбинации этих лекарственных средств противопоказано.

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

*Галофантрин:* флуконазол может вызвать повышение концентрации галофантрина в плазме крови за счет угнетения CYP3A4. Одновременное применение этих лекарственных средств повышает риск развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая

тахикардия типа «пируэт»), как следствие возможна внезапная сердечная смерть. Следует избегать применения комбинации этих лекарственных средств.

*Совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств требует осторожности.*

*Амиодарон:* одновременное применение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению интервала QT. Флуконазол следует с осторожностью применять вместе с амиодароном, особенно при назначении высокой дозы флуконазола (800 мг).

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

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

*Рифампицин:* одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25% и сокращает  $T_{1/2}$  флуконазола на 20%. Поэтому для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

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

*Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.* Флуконазол является умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. Также флуконазол является мощным ингибитором фермента 2C19. Кроме зафиксированных и описанных взаимодействий, которые приведены ниже, существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, 2C19 и CYP3A4, при одновременном применении их с флуконазолом. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. В связи с длительным  $T_{1/2}$  флуконазола его угнетающее действие на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток.

*Альфентанил:* одновременное применение флуконазола в дозе 400 мг и альфентанила в дозе 20 мкг/кг сопровождается двукратным увеличением показателя AUC<sub>10</sub> (возможно, путем ингибирования CYP3A4). Это вызывает

необходимость в коррекции дозы альфентанила.

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

*Амфотерицин В:* одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам с пониженным иммунитетом дало следующие результаты: с аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции *Cryptococcus neoformans* и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *A. fumigatus*. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

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

*Бензодиазепины короткого действия, например мидазолам, триазолам:* назначение флуконазола после перорального применения мидазолама приводило к значительному повышению концентрации мидазолама и к усилению психомоторных эффектов. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг перорально приводило к повышению AUC и T<sub>1/2</sub> в 3,7 и 2,2 раза соответственно. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и 0,25 мг триазолама перорально приводило к повышению AUC и T<sub>1/2</sub> в 4,4 и 2,3 раза соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама наблюдалось потенцирование и пролонгация эффектов триазолама.

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

*Карбамазепин:* флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30%. Существует риск

развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может потребоваться корректировка дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата.

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

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

*Циклофосфамид:* одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, но следует учитывать риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови.

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

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:* одновременное применение флуконазола и ингибиторов 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 препаратов следует тщательно наблюдать за пациентом относительно возникновения симптомов миопатии и рабдомиолиза и проводить мониторинг уровня КФК. В случае повышения уровня КФК, а также при подозрении или выявлении миопатии/рабдомиолиза применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

*Олапариб:* умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают плазменные концентрации олапарибу; их одновременное применение не рекомендуется. Если такой комбинации нельзя избежать, прием олапарибу следует ограничивать дозами 200 мг дважды в сутки.

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

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

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

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

*Такролимус:* флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови 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. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

*Лозартан:* флуконазол подавляет превращение лозартана в его активного метаболита (E-31 74). Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

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

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

Флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые метаболизируются CYP2C9 (например напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВП.

*Фенитоин:* флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени.

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

*Преднизон:* сообщали о случае, когда у пациента после трансплантации печени на фоне применения преднизона развилась острая недостаточность коры надпочечников, возникшей после прекращения трехмесячного курса терапии флуконазолом. Отмены флуконазола, вероятно, вызвало усиление активности CYP3A4, что привело к ускорению метаболизма преднизона. Следует тщательно следить за пациентами, которые на протяжении длительного времени одновременно применяют флуконазол и преднизон, с целью предупреждения развития недостаточности коры надпочечников после отмены флуконазола.

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

*Саквинавир:* флуконазол повышает AUC и C<sub>max</sub> саквинавира примерно на 50% и 55% соответственно из-за подавления метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и через ингибирование Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не исследовали, поэтому они могут быть более выраженными. Может потребоваться корректировка дозы саквинавира.

*Производные сульфонилмочевины:* одновременное применение флуконазола с пероральными производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) приводило к пролонгации их T<sub>1/2</sub>.

Рекомендуется проводить регулярный контроль сахара в крови и соответствующим образом снижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

*Теофиллин:* применение флуконазола по 200 мг в течение 14 дней привело к снижению среднего клиренса теофиллина в плазме крови на 18%. Пациенты, которые применяют теофиллин в высоких дозах или имеющих повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует установить надзор по выявлению признаков 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). Поэтому рекомендуется уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг 1 раз в сутки в комбинациях с этими препаратами.

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

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

*Зидовудин:* флуконазол повышает C<sub>max</sub> и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина примерно на 45% при его пероральном применении. T<sub>1/2</sub> зидовудина был также продлен примерно на 128% после применения комбинации флуконазола и зидовудина. Пациенты, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует наблюдать по развитию побочных реакций, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

*Азитромицин:* при одновременном приеме разовом применении азитромицина и флуконазола в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно никаких значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

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

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

## **Особенности применения**

*Дерматофития.* Известно, что при применении флуконазола для лечения дерматофитии у детей последний не превышает гризеофульвин по эффективности, и общий показатель эффективности составляет менее 20%. Поэтому флуконазол не следует применять для лечения дерматофитии.

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

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

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

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

флуконазола на другие лекарственные средства».

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

Пациенты, у которых при применении флуконазола наблюдаются отклонения результатов функциональных проб печени, следует установить тщательное наблюдение по развитию более тяжелого поражения печени.

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

*Сердечно-сосудистая система.* Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на ЭКГ. Флуконазол удлиняет интервал Q-путем угнетения выпрямляющего калиевого канала (Ikr). Удлинение интервала QT вследствие действия других лекарственных средств (например амиодарона) может усиливаться в результате угнетения фермента CYP3A4 цитохрома P450. Сообщалось об очень редких случаях удлинение интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, влияющих на интервал Q-.

Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение с лекарственными средствами, пролонгируют интервал QTс и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4, противопоказано.

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

*Аллергические реакции.* При применении флуконазола редко сообщали о развитии таких эксфолиативных кожных реакций синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Пациенты, больные СПИДом, более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией появляются высыпания, что можно связать с применением флуконазола, дальнейшее применение препарата следует прекратить. Если у пациента с инвазивной/системной грибковой инфекцией появляются высыпания на коже, за его состоянием нужно тщательно наблюдать, а в случае развития буллезных высыпаний или полиморфной эритемы применения флуконазола следует прекратить.

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

*CYP.* Флуконазол является умеренным ингибитором фермента 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.

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

*Препарат содержит лактозу.* Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

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

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

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

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

Существует повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра беременности.

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

Данные нескольких тысяч женщин, которые получали совокупную дозу  $\leq 150$  мг флуконазола в I триместре беременности, не свидетельствуют об увеличении общего риска возникновения пороков развития у плода. В одном большом обсервационном когортном исследовании влияние перорального применения флуконазола в I триместре беременности ассоциировался с небольшим повышением риска развития нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительном случая на 1000 женщин, которые получали совокупную терапевтическую дозу  $\leq 450$  мг по сравнению с женщинами, которые получали местные азолов, и примерно 4 дополнительных случая на 1000 женщин, которые получали кумулятивные дозы более 450 мг. Относительный риск составил 1,29 (95% ДИ от 1,05 до 1,58) для приема флуконазола в дозе 150 мг и 1,98 (95% ДИ от 1,23 до 3,17) для доз более 450 мг.

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

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

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

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

Кормить грудью не рекомендуется при многократном применении флуконазола или при применении высоких доз флуконазола. Следует оценить пользу кормления грудью для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате и любые потенциальные побочные эффекты препарата или основного заболевания матери для ребенка, получает грудное вскармливание.

Фертильность.

Флуконазол не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

## **Способ применения и дозы**

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

*Взрослые.* Препарат применять внутрь в дозе 150 мг однократно.

*Пациенты пожилого возраста.* При отсутствии признаков нарушения функции почек для лечения этой категории пациентов применять обычную дозу для взрослых.

*Нарушение функции почек.* Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При разовом применении препарата корректировать дозу этой категории пациентов не требуется.

*Нарушение функций печени.* Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации по применению флуконазола этой категории пациентов недостаточно.

## **Дети**

Эффективность и безопасность применения препарата генитальных кандидозов у детей не установлены, несмотря на исчерпывающие данные о применении флуконазола детям. Если существует насущная необходимость применения препарата детям (в возрасте от 12 до 17 лет), следует применять обычные дозы для взрослых.

## **Передозировка**

*Симптомы:* галлюцинации и параноидальное поведение.

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

## **Побочные реакции**

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.

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

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия.

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

*Психические нарушения:* бессонница, сонливость.

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

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

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

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

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

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* сыпь, зуд, медикаментозный дерматит (включая фиксированный медикаментозный дерматит), крапивница, повышенное потоотделение, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция, медикаментозная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

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

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

*Дети.* Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов сравнению с таковыми у взрослых.

### **Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 2 капсулы в блистере в коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания «Здоровье».

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

Украина, 61013, Харьковская обл., город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

**Источник инструкции**

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