

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

## ДИФЛЮКАН®

**Торговое наименование:** Дифлюкан®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** флуконазол

**Лекарственная форма:** капсулы

### Состав

#### Капсулы 50 мг:

Каждая капсула содержит:

*действующее вещество:* флуконазол 50 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 49,707 мг, крахмал кукурузный 16,500 мг, кремния диоксид коллоидный 0,117 мг, магния стеарат 1,059 мг, натрия лаурилсульфат 0,117 мг; *капсульная оболочка:* титана диоксид (E171) 4,47 %, краситель синий патентованный (E 131) 0,03 %, желатин до 100 %.

#### Капсулы 150 мг:

Каждая капсула содержит:

*действующее вещество:* флуконазол 150 мг;

*вспомогательные вещества:* моногидрат лактозы 149,120 мг, крахмал кукурузный 49,500 мг, кремния диоксид коллоидный 0,352 мг, магния стеарат 3,176 мг, натрия лаурилсульфат 0,352 мг; *капсульная оболочка:* титана диоксид (E171) 1,47 %, краситель синий патентованный (E 131) 0,03 %, желатин до 100 %.

*Чернила для нанесения маркировки на капсулы 50 мг и 150 мг:* шеллаковая глазурь 63 %, краситель оксид железа черный (E172) 25 %, N-бутиловый спирт 8,995 %, промышленный метилированный спирт 74 ОР 2 %, соевый лецитин 1 %, противопенный компонент DC 1510 0,005 %.

### Описание

Капсулы 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с бирюзовой крышкой и белым корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-50» черного цвета.

Капсулы 150 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 с бирюзовыми крышкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа «Pfizer» и «FLU-150» черного цвета.

Содержимое капсул: порошок от белого до бледно-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковые препараты для системного применения. Противогрибковые препараты для системного применения. Триазола производные. Флуконазол.

**Код АТХ:** J02AC01

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Флуконазол, триазольное противогрибковое средство.

Его основной механизм действия заключается в ингибировании опосредованной грибковым цитохромом Р-450 реакции деметилирования 14-альфа-ланостерола, являющейся ключевым этапом биосинтеза эргостерола в грибах. Накопление 14-альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов; этот процесс возможно лежит в основе противогрибкового действия флуконазола. Показано, что флуконазол более селективен по отношению к ферментам семейства цитохрома Р-450 грибов, чем по отношению к различным ферментам семейства цитохрома Р-450 млекопитающих.

Терапия флуконазолом в дозе 50 мг/сут в течение 28 дней не влияет на концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200–400 мг/сут не оказывает клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию аденокортикотропного гормона (АКТГ) у здоровых мужчин-добровольцев. Исследования взаимодействия с антипирином показали, что ни однократный, ни многократный прием доз флуконазола по 50 мг не влияет на его метаболизм.

#### *Чувствительность in vitro*

Флуконазол продемонстрировал противогрибковую активность *in vitro* в отношении наиболее распространенных в клинической практике видов грибка *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

*C. glabrata* демонстрирует сниженную чувствительность к флуконазолу, тогда как *C. krusei* и *C. auris* резистентны к флуконазолу. МИК и эпидемиологический порог (ЕСOFF) флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*. Установлена также активность флуконазола *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также против эндемических плесневых грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*.

### Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных, существует корреляция между значениями МИК и эффективностью в отношении экспериментальных моделей микозов, вызванных грибами рода *Candida*. По данным клинических исследований, существует практически линейная (практически 1:1) зависимость между AUC и дозой флуконазола. 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 более высокую МИК, менее эффективно.

### *Механизмы развития резистентности к флуконазолу*

Грибки рода *Candida* реализуют многочисленные механизмы развития резистентности к противогрибковым средствам из группы азолов. Известно, что штаммы грибов, использующие 1 или более механизмов развития резистентности, демонстрируют высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) флуконазола, что оказывает негативное влияние на эффективность препарата *in vivo* и в клинической практике.

У обычно восприимчивых видов *Candida* наиболее часто встречающийся механизм устойчивости включает целевые ферменты азолов, которые ответственны за биосинтез эргостерола. Устойчивость может быть связана с мутацией, повышенным продуцированием фермента, механизмами оттока лекарства или развитием компенсаторных путей.

Сообщалось о развитии суперинфекции, вызванной грибами рода *Candida* помимо *C. albicans*, которые зачастую по своей природе обладают сниженной чувствительностью (*C. glabrata*) или резистентностью (напр., *C. krusei*, *C. auris*) к флуконазолу. При таких инфекциях требуется применение альтернативной антигрибковой терапии. Механизмы устойчивости не были полностью выяснены у некоторых внутренне устойчивых (*C. krusei*) или появляющихся (*C. auris*) видов *Candida*.

### Пограничные значения чувствительности (согласно EUCAST)

Основываясь на анализе фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных, чувствительности *in vitro* и клиническом ответе, EUCAST-AFST (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам — подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам) определил границы чувствительности к флуконазолу для видов *Candida* (документ «EUCAST Fluconazole rational document (20020)») – редакция 3; Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам —

подкомитет по определению чувствительности к противогрибковым препаратам, (документ «Таблицы пограничных значений чувствительности для интерпретации значений МИК (2020-02-04)» – редакция 10.0). Пограничные значения были разделены на не относящиеся к видам, которые были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК для конкретных видов, и связанные с видами, которые наиболее часто вызывают инфекции у людей. Эти пограничные значения представлены в таблице ниже.

Противо- грибковые препараты	Границы чувствительности, которые зависят от вида возбудителя (Ч <sub>≤</sub> /P <sub>&gt;</sub> ) в мг/л						Границы чувстви- тельности, которые не зависят от вида <sup>А</sup> Ч <sub>≤</sub> /P <sub>&gt;</sub> в мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida Dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0.001*/1 6	—	2/4	2/4	2/4

Ч — чувствительный; P — резистентный.

А — границы чувствительности, которые не зависят от вида возбудителя, были определены преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИК конкретных видов. Они предназначены исключительно для применения для организмов, которые не имеют специфического пограничного значения.

Прочерк — не рекомендуется проводить испытания на чувствительность, поскольку данный вид плохо поддается терапии упомянутым лекарственным препаратом.

\* Вся *C. glabrata* относится к I категории. МИК против *C. glabrata* следует интерпретировать как устойчивые, если они превышают 16 мг / л. Категория чувствительности ( $\leq 0,001$  мг / л) предназначена просто для того, чтобы избежать ошибочной классификации штаммов «I» как штаммов «S». I - Чувствительный, повышенное воздействие: микроорганизм классифицируется как Чувствительный, повышенное воздействие, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха, поскольку воздействие агента увеличивается за счет корректировки режима дозирования или его концентрации в очаге инфекции.

## ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь.

### *Всасывание*

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрации в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90 % от таковых при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе и достигает максимума ( $C_{max}$ ) через 0,5–1,5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрации флуконазола в плазме крови пропорциональны принятой дозе препарата. Равновесная концентрация (на уровне 90%) достигается к 4–5 дню лечения при многократном приеме препарата 1 раз в сутки. Введение ударной дозы (в 1-й день), в два раза превышающей среднюю суточную дозу, делает возможным достижение 90 % равновесной концентрации ко 2-му дню.

### *Распределение*

Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови – низкое (11–12 %).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Концентрации флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови. У пациентов с грибковым менингитом концентрации флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его концентраций в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней составляет 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5,8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг один раз в неделю концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляет 23,4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы - 7,1 мкг/г.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 месяцев после завершения терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

### *Биотрансформация*

Флуконазол в незначительной степени подвергается метаболизму. При введении дозы, меченой радиоактивными изотопами, лишь 11% флуконазола экскретируется с мочой в измененном виде. Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), а также сильным ингибитором изофермента CYP2C19.

### *Выведение*

Период полувыведения флуконазола из плазмы составляет примерно 30 часов. Препарат выводится, в основном, почками; примерно 80 % введенной дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Длительный период полувыведения из плазмы крови позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и один раз в сутки или один раз в неделю - при других показаниях.

### Фармакокинетика при нарушении функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 20 мл/мин) период полувыведения препарата увеличивался с 30 до 98 часов. В связи с чем, этой категории пациентов необходимо снижать дозу препарата. Флуконазол удаляется путем гемодиализа и в меньшей степени - перитонеального диализа. Сеанс гемодиализа продолжительностью 3 часа снижает уровень флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

### Фармакокинетика в период лактации

В ходе исследования фармакокинетики с участием 10 женщин, временно или полностью прекративших кормление грудью, оценивали концентрацию флуконазола в плазме крови и грудном молоке в течение 48 часов после однократного приема 150 мг препарата Дифлюкан®. Флуконазол был обнаружен в грудном молоке в средней концентрации, составляющей приблизительно 98% от концентрации флуконазола в плазме крови матери. Средняя пиковая концентрация составляла 2,61 мг/л по истечении 5,2 часов после приема препарата. Предполагаемая суточная доза флуконазола, получаемая младенцем из грудного молока (учитывая среднее потребление молока 150 мл/кг/в сутки), рассчитанная на основе средней пиковой концентрации в грудном молоке, составляет 0,39 мг/кг/в сутки, что составляет примерно 40% от рекомендованной неонатальной дозы (младенцы в возрасте < 2 недель) или 13% от рекомендованной младенцам дозы при кандидозе слизистых.

### Фармакокинетика у детей

Оценку фармакокинетики проводили с участием 113 детей в 5 исследованиях: в 2 исследованиях с однократным приемом препарата, 2 исследованиях с многократным приемом препарата и одним исследованием с участием недоношенных новорожденных. Данные одного исследования не подлежали интерпретации в связи с изменением способа приема препарата в ходе исследования.

После введения флуконазола в дозе 2–8 мг/кг детям в возрасте от 9 месяцев до 15 лет AUC флуконазола составляла около 38 мкг·ч/мл на 1 мг/кг дозы. После многократного приема флуконазола средняя продолжительность периода полувыведения флуконазола из плазмы крови варьировала от 15 до 18 часов, а объем распределения составлял примерно 880 мл/кг. Более продолжительный период полувыведения препарата из плазмы крови (приблизительно 24 часа) наблюдался после однократного приема препарата, что сопоставимо с периодом полувыведения флуконазола из плазмы крови после его однократного внутривенного введения детям в возрасте от 11 дней до 11 месяцев в дозе 3 мг/кг. Объем распределения препарата у пациентов данной возрастной группы составлял примерно 950 мл/кг.

Опыт применения флуконазола у новорожденных ограничивается фармакокинетическими исследованиями с участием 12 недоношенных детей со сроком гестации около 28 недель. Средний возраст ребенка при введении первой дозы составлял 24 часа (в пределах от 9 до 36 часов); средняя масса тела при рождении составляла 0,9 кг (в пределах от 0,75 до 1,10 кг). Семь пациентов завершили исследование согласно протоколу. Максимум 5 внутривенных инъекций флуконазола в дозе 6 мг/кг вводили каждые 72 часа. Средний период полувыведения составлял 74 часа (в пределах 44–185 часов) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 часов (в пределах 30-131 час) и на 13-й день в среднем до 47 часов (в пределах 27-68 часов). Значения AUC составляли 271 мкг·ч/мл (в пределах 173-385 мкг·ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг·ч/мл (в пределах 292-734 мкг·ч/мл) на 7-й день и снизились в среднем до 360 мкг·ч/мл (в пределах 167-566 мкг·ч/мл) к 13-му дню. Объем распределения составлял 1183 мл/кг (в пределах 1070–1470 мл/кг) в 1-й день, затем со временем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510–2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (диапазон 1040–1680) на 13-й день.

#### Фармакокинетика у пожилых пациентов

Фармакокинетические исследования проводили с участием 22 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших флуконазол однократно внутрь в дозе 50 мг. Десять пациентов одновременно принимали диуретики,  $C_{max}$  достигалась через 1,3 ч после приема и составляла 1,54 мкг/мл, средние значения AUC -  $76,4 \pm 20,3$  мкг·ч/мл, а средний терминальный период полувыведения – 46,2 ч. Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у здоровых добровольцев мужского пола более молодого возраста. Одновременный прием диуретиков не вызывал выраженного изменения AUC и  $C_{max}$ .

Клиренс креатинина (74 мл/мин), процент флуконазола, выводимого почками в неизменном виде (0 – 24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0,124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с показателями у добровольцев более молодого возраста. Таким образом, изменения фармакокинетики флуконазола у пациентов пожилого возраста, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

### **Показания к применению**

Применение Дифлюкан показано при перечисленных грибковых инфекциях (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### Флуконазол показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- криптококкового менингита (см. раздел «Особые указания»);
- кокцидиоидомикоза (см. раздел «Особые указания»);
- инвазивного кандидоза;
- кандидоза слизистых оболочек, в том числе орофарингиального кандидоза, кандидоза пищевода, кандидурии и хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- хронического атрофического кандидоза полости рта (связанный с ношением зубных протезов), когда соблюдения гигиены полости рта или местного лечения недостаточно;
- вагинального кандидоза, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима;
- кандидозного баланита, когда местная терапия не применима;
- дерматомикозов, в том числе дерматофития стоп, дерматофития туловища, паховая дерматофития, разноцветный лишай и кожного кандидоза, когда показано системное лечение;
- *tinea unguium* (онихомикоз), когда лечение другими препаратами не приемлемо.

#### Флуконазол показан для профилактики следующих заболеваний у взрослых:

- рецидивы криптококкового менингита у пациентов с высоким риском рецидива;
- рецидивы орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском рецидива;
- для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год);
- для профилактики кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией (таких как пациенты с гемобластозами, проходящими химиотерапию, или



пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (см. раздел «Фармакодинамика»).

Флуконазол показан для лечения доношенных новорожденных, младенцев, детей ясельного и младшего школьного возраста, а также подростков в возрасте от 0 до 17 лет.

Флуконазол применяют для лечения кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода), инвазивного кандидоза, криптококкового менингита и профилактики кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Флуконазол можно применять в качестве поддерживающей терапии для предотвращения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском рецидива. (см. раздел «Особые указания»).

Терапию можно начинать до того, как станут известны результаты культурального метода и других лабораторных методов исследования. Однако после того, как эти результаты станут известны, следует внести соответствующую коррекцию в антиинфекционную терапию.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению противогрибковых препаратов.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу, азольным веществам, близким к нему по химической структуре, или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

По данным исследования лекарственного взаимодействия с многократным приемом препаратов одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг в сутки и выше противопоказано. Пациентам, принимающим флуконазол, противопоказано одновременное назначение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450, таких как цизаприд, астемизол, пимозид, хинидин, и эритромицин (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### Беременность

Наблюдательное исследование показало повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, получавших флуконазол в первом триместре.

Данные нескольких тысяч беременных женщин, получавших суммарную дозу флуконазола  $\leq 150$  мг в первом триместре, не показывают увеличения общего риска пороков развития плода. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании воздействие перорального флуконазола в первом триместре было связано с небольшим повышенным риском опорно-двигательного аппарата, что соответствует примерно 1 дополнительному случаю на 1000 женщин, получавших суммарные дозы  $\leq 450$  мг, по сравнению с женщинами, получавшими местные азолы, и примерно 4 дополнительных случая на 1000 женщин, получавших суммарные дозы более 450 мг. Скорректированный относительный риск составил 1,29 (95 % ДИ 1,05–1,58) для 150 мг флуконазола перорально и 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,17) для доз более 450 мг флуконазола.

Описаны случаи множественных врожденных пороков (включая брахицефалию, дисплазию ушей, гигантский передний родничок, искривление бедра и радиоплечевой синостоз) у новорожденных, матери которых на протяжении большей части или всего первого триместра получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400–800 мг/сут) для лечения кокцидиоидомикоза, хотя причинно-следственная связь этих случаев с приемом флуконазола неясна.

Экспериментальные исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата.

Прежде чем забеременеть, рекомендуется выдержать период вымывания продолжительностью примерно 1 неделю (что соответствует 5–6 периодам полувыведения) после применения одной дозы или прекращения курса лечения (см. раздел «Фармакокинетика»).

Не следует применять флуконазол в стандартных дозах и проводить краткосрочные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением крайней необходимости.

Не следует применять флуконазол в высоких дозах и/или проводить длительные курсы лечения флуконазолом в период беременности, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций.

### Грудное вскармливание

Флуконазол обнаруживается в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кормление грудью можно продолжить после приема однократной дозы флуконазола в 150 мг. Не рекомендуется кормить грудью после многократного приема или приема

высокой дозы флуконазола. Необходимо оценить преимущества грудного вскармливания с целью развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью матери в препарате Дифлюкан и любыми возможными побочными эффектами у младенца, находящегося на грудном вскармливании, от препарата Дифлюкан или исходного состояния матери.

### Фертильность

Флуконазол не оказывал влияние на фертильность самок и самцов крыс.

### **Способ применения и дозы**

Флуконазол может назначаться внутрь (капсулы, порошок для приготовления суспензии и сиропа) или внутривенно (раствор для инфузии), способ применения зависит от клинического состояния пациента. При переходе с внутривенного введения на пероральный прием или наоборот не требуется менять суточную дозу препарата.

В зависимости от возраста, массы тела и дозирования врачу следует назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозу препарата. Препарат в форме капсул не пригоден для применения у новорожденных и маленьких детей. Существуют жидкие лекарственные формы флуконазола для приема внутрь, которые подходят для данной возрастной группы пациентов.

Капсулы принимают внутрь, не открывая и не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

Суточная доза препарата Дифлюкан® зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При инфекциях, требующих повторного приема препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков активной грибковой инфекции. Недостаточная длительность лечения может привести к рецидиву грибковой инфекции.

Применение у взрослых

<b><u>Показания</u></b>		<b><u>Режим дозирования</u></b>	<b><u>Продолжительность лечения</u></b>
<b>Криптококкоз</b>	– Лечение криптококкового менингита	Нагрузочная доза: 400 мг в 1-е сутки Поддерживающая доза: 200–400 мг один раз в сутки	Как правило, по крайней мере, 6–8 недель. В случаях лечения угрожающих жизни инфекций суточную дозу можно увеличить до 800 мг.
	– Поддерживающая терапия для профилактики рецидивов криптококкового менингита у пациентов с высоким риском развития рецидивов.	200 мг один раз в сутки	В течение неограниченного периода времени в дозе 200 мг в сутки.
<b>Кокцидиоидомикоз</b>		200–400 мг один раз в сутки	11–24 месяцев или больше, в зависимости от реакции пациента. Для лечения некоторых форм инфекций, в особенности при поражении мозговых оболочек, может быть целесообразным применение препарата в дозе 800 мг в сутки.

<b>Инвазивный кандидоз</b>		Нагрузочная доза: 800 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 400 мг один раз в сутки	В целом рекомендуемая продолжительность терапии кандидемии - 2 недели после первого отрицательного результата посева крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии.
<b>Лечение кандидоза слизистых оболочек</b>	– Орофарингеальный кандидоз	Нагрузочная доза: 200–400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100–200 мг один раз в сутки.	7–21 дней (до достижения ремиссии орофарингеального кандидоза). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидоз пищевода	Нагрузочная доза: 200–400 мг в 1-е сутки. Поддерживающая доза: 100–200 мг один раз в сутки.	14–30 дней (до достижения ремиссии кандидоза пищевода). У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Кандидурия	200–400 мг один раз в сутки	7–21 дней. У пациентов с тяжелым нарушением функции иммунной системы можно проводить более длительное лечение.
	– Хронический атрофический кандидоз	50 мг один раз в сутки	14 дней

	– Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	50–100 мг один раз в сутки	До 28 дней, но длительность лечения может быть увеличена в зависимости от тяжести и вида инфекции или при нарушении функции иммунной системы.
<b>Профилактика рецидивов кандидоза слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития рецидивов</b>	– Орофарингеальный кандидоз	100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
	– Кандидоз пищевода	100–200 мг один раз в сутки или 200 мг 3 раза в неделю	В течение неограниченного периода времени у пациентов с хроническим снижением иммунитета.
<b>Генитальный кандидоз</b>	– Острый вагинальный кандидоз – Кандидозный баланит	150 мг	Однократно
	– Лечение и профилактика рецидивов вагинального кандидоза (4 или больше эпизодов в год).	150 мг один раз через три дня — всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе 150 мг один раз в неделю	Поддерживающая доза: 6 месяцев.

Дерматомикоз	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - кандидозная инфекция	150 мг один раз в неделю или 50 мг один раз в день	2–4 недели, но для лечения <i>tinea pedis</i> может потребоваться терапия продолжительностью до 6 недель.
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 мг один раз в неделю	1–3 недели
		50 мг один раз в день	2–4 недели
	- <i>tinea unguium</i> (онихомикоз)	150 мг один раз в неделю	Курс лечения следует продолжать до полной замены инфицированного ногтя (пока не отрастет здоровый ноготь). Для восстановления ногтей на руках и ногах обычно требуется от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Тем не менее, скорость роста может значительно отличаться у разных лиц и зависеть от возраста. В некоторых случаях после успешного завершения лечения продолжительной хронической инфекции ногтевые пластинки остаются деформированными.

<b>Профилактика кандидозных инфекций у пациентов с продолжительной нейтропенией</b>		200–400 мг один раз в сутки.	Лечение следует начинать за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и продолжать в течение 7 дней после того, как число нейтрофилов превысит 1000 клеток на мм <sup>3</sup> .
---	--	------------------------------	---

### Применение у детей

У пациентов детского возраста не следует превышать максимальную дозу 400 мг/сут.

Как и в случае лечения соответствующих инфекций у взрослых, длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологических исследований. Дифлюкан применяют ежедневно один раз в сутки.

Информация по детям с нарушением функции почек приведена в *подразделе «Нарушение функции почек»*. Исследования фармакокинетики флуконазола у детей с почечной недостаточностью не проводились (информацию о «доношенных новорожденных», у которых часто обнаруживается незрелость почек, см. ниже).

*Дети от 28 дней до 11 лет:*

<u>Показание</u>	<u>Режим дозирования</u>	<u>Рекомендации</u>
– Кандидоз слизистых оболочек	Нагрузочная доза: 6 мг/кг Поддерживающая доза: 3 мг/кг один раз в сутки	Для более быстрого достижения равновесной концентрации препарата в первый день можно применять нагрузочную дозу.
– Инвазивный кандидоз – Криптококковый менингит	Доза: 6–12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания
– Поддерживающая терапия в целях профилактики рецидивов криптококкового менингита у детей с высоким риском	Доза: 6 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от тяжести заболевания



развития рецидивов		
– Профилактика <i>кандидозных</i> инфекций у иммунокомпрометированных пациентов	Доза: 3–12 мг/кг один раз в сутки	В зависимости от выраженности и продолжительности индуцированной нейтропении (см. рекомендации по дозированию в разделе «Взрослые»)

*Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет):*

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

Безопасность и эффективность применения флуконазола для лечения генитального кандидоза у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные по безопасности применения препарата по другим показаниям у детей приведены в *разделе «Побочное действие»*. При необходимости применения препарата для лечения генитального кандидоза у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), дозировка должна быть та же, что и для взрослых.

*Доношенные новорожденные (от 0 до 27 дней):*

Новорожденные выводят флуконазол медленно. Фармакокинетических данных, подтверждающих эту дозировку у доношенных новорожденных, немного (см. раздел «Фармакокинетика»).

<b><u>Возрастная группа</u></b>	<b><u>Дозировка</u></b>	<b><u>Рекомендации</u></b>
Новорожденные (от 0 до 14 дней)	Каждые 72 часа следует вводить ту же дозу мг / кг, что и для младенцев, малышей и детей.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг / кг каждые 72 часа.
Новорожденные (от 15 до 27 дней)	Каждые 48 часов следует вводить ту же дозу мг / кг, что и для младенцев, малышей и детей.	Не следует превышать максимальную дозу 12 мг / кг каждые 48 часов.

### Применение у пожилых людей

Дозу препарата корректируют, исходя из состояния функции почек (см. подраздел «Применение у пациентов с почечной недостаточностью»).

### Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Дифлюкан выводится преимущественно с мочой в виде неизмененного активного вещества. При однократном приеме изменения дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушением функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, в зависимости от рекомендуемой суточной дозы по данному показанию, после чего суточную дозу (в зависимости от показания) устанавливают согласно следующей таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Процент от рекомендуемой дозы
> 50	100 %
≤ 50 (без гемодиализа)	50 %
Гемодиализ	100 % после каждого гемодиализа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 100 % рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от клиренса креатинина) дозу препарата.

### Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Поскольку информации по применению флуконазола у пациентов с нарушением функции печени недостаточно, следует с осторожностью применять флуконазол у этой категории пациентов (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

### **Побочное действие**

#### Резюме профиля безопасности

Была зафиксирована лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), связанная с лечением флуконазолом (см. раздел «Особые указания»).

Чаще всего ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня

аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и сыпь.

При приеме Дифлюкан наблюдалось развитие указанных ниже нежелательных реакций со следующей частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

<b>Класс систем органов</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>	<b>Неизвестно</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		Анемия	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения	
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Анафилаксия	
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>		Снижение аппетита	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия	
<b>Нарушения психики</b>		Сонливость, бессонница		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль	Судороги, парестезии, головокружение, извращение вкуса	Тремор	
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>		Вертиго		

<b>Нарушения со стороны сердца</b>			Пароксизмальная желудочковая тахикардия по типу пируэт (см. раздел «Особые указания»), удлинение интервала QT (см. раздел «Особые указания»)	
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота	Запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту		
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (см. раздел «Особые указания»), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (см. раздел «Особые указания»), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (см. раздел «Особые указания»)	Холестаз (см. раздел «Особые указания»), желтуха «Особые указания», повышение уровня билирубина (см. раздел «Особые указания»)	Печеночная недостаточность (см. раздел «Особые указания»), гепатоцеллюлярный некроз (см. раздел «Особые указания»), гепатит (см. раздел «Особые указания»), гепатоцеллюлярное повреждение (см. раздел «Особые указания»)	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных</b>	Сыпь (см. раздел «Особые указания»)	Токсидермия* (см. раздел «Особые	Токсический эпидермальный некролиз (см. раздел	Лекарственная реакция с

<b>тканей</b>		указания») крапивница (см. раздел «Особые указания», зуд, повышенное потоотделение	«Особые указания»), синдром Стивенса — Джонсона (см. раздел «Особые указания»), острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел «Особые указания»), эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, отек лица, алопеция	эозинофилия и системными проявлениями (DRESS-синдром)
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		Миалгия		
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>		Повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка		

\* Включая стойкую лекарственную эритему

#### Дети и подростки

Характер и частота нежелательных реакций, а также отклонения в результатах лабораторных методов исследования, зафиксированные у детей и подростков в ходе клинических исследований, за исключением генитального кандидоза, были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

## **Передозировка**

Имеются сообщения о передозировке флуконазола, сопровождавшейся галлюцинациями и параноидальным поведением.

В случае передозировки адекватный эффект может дать симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном через почки, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить выведение препарата. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме крови примерно на 50 %.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

***Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано:***

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes). Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза в сутки приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременное применение цизаприда и флуконазола противопоказано.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При применении флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено. Другое исследование с суточной дозой флуконазола 400 мг и 800 мг продемонстрировало, что флуконазол применяемый в дозах 400 мг в день и выше, значительно увеличивает уровни терфенадина в плазме при одновременном приеме. Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом может привести к снижению клиренса астемизола. Повышенные концентрации астемизола в плазме крови могут приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к

угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях развитию аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo*, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в редких случаях с развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes). Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, torsade de pointes) и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

***Не рекомендуется использовать следующие лекарственные средства:***

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4. Возможно развитие кардиотоксичности (удлинения интервала QT, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes))

и, вследствие этого, внезапной коронарной смерти. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств (см. раздел «Особые указания»).

***Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с флуконазолом:***

Амиодарон: Применение амиодарона ассоциировалось с удлинением интервала QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола и амиодарона, в особенности при приеме высокой дозы флуконазола (800 мг).

***Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола:***

Препараты, влияющие на флуконазол:

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40 %. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у пациентов, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У

пациентов, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия показали, что пероральное применение флуконазола во время приема пищи, совместно с циметидином, антацидами или после проведения тотального облучения всего тела (при подготовке к пересадке костного мозга) не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол:

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4 цитохрома P450 (CYP). Флуконазол также является ингибитором изофермента CYP2C19. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентрации и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном применении с флуконазолом. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4–5 дней после отмены препарата в связи с длительным периодом полувыведения.

Аброцитиниб: флуконазол (ингибитор CYP2C19, 2C9, 3A4) повышал уровень воздействия действующего вещества аброцитиниба на 155%. При одновременном применении с флуконазолом дозу аброцитиниба следует скорректировать в соответствии с инструкцией по применению аброцитиниба.

Алфентанил: у здоровых добровольцев одновременное применение флуконазола (в дозе 400 мг) и алфентанила (в дозе 20 мкг/кг внутривенно) приводило к двукратному увеличению AUC<sub>10</sub> алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно измерить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в том числе, с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans* и антагонизм при системной инфекции, вызванной *A. fumigatus*. Клиническое значение данных результатов не ясно.



Антикоагулянты: В период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о развитии кровотечений (образовании гематом, носовом кровотечении, желудочно-кишечном кровотечении, гематурии и мелене), обусловленных удлинением протромбинового времени при одновременном применении варфарина и флуконазола. Подобные явления наблюдались и при применении других противогрибковых средств из группы азолов. При одновременном применении флуконазола и варфарина отмечалось двукратное увеличение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда или индандион совместно с флуконазолом, рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы данных антикоагулянтов.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг было проведено открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с участием 18 здоровых добровольцев. Выявленного фармакокинетического взаимодействия между обоими препаратами не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия), например мидазолам и триазолам: после приема внутрь мидазолама, флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг и мидазолама в дозе 7,5 мг внутрь приводило к повышению AUC и удлинению периода полувыведения мидазолама в 3,7 и 2,2 раза, соответственно. Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и триазолама в дозе 0,25 мг внутрь приводило к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения триазолама в 4,4 и 2,3 раза, соответственно. При одновременном применении флуконазола и триазолама отмечалось потенцирование и пролонгирование эффектов триазолама. Если пациентам, получающим флуконазол, необходимо одновременно провести терапию бензодиазепинами, следует рассмотреть вопрос о снижении дозировки последних и установить надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает сывороточную концентрацию карбамазепина на 30 %. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом

**CYP3A4.** Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

**Целекоксиб:** во время одновременного лечения флуконазолом (200 мг в день) и целекоксибом (200 мг) C<sub>max</sub> и AUC целекоксиба увеличивались на 68 % и 134 % соответственно. При сочетании с флуконазолом может потребоваться половина дозы целекоксиба.

**Циклоспорин:** Флуконазол значительно повышает концентрацию и AUC циклоспорина. Применение флуконазола в дозе 200 мг/сут и циклоспорина (в дозе 2,7 мг/кг/сут) приводит к повышению AUC циклоспорина 1,8 раза.

Эти препараты можно применять одновременно при условии снижения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации.

**Циклофосфамид:** при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

**Фентанил:** имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным применением фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции. Может потребоваться коррекция дозы фентанила.

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:** риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается (в зависимости от дозы) при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися через CYP3A4, такими как аторвастатин и симвастатин, или через CYP2C9, такими как флувастатин (снижение печеночного метаболизма статинов). Если сопутствующая терапия необходима, пациент должен наблюдаться на предмет симптомов миопатии и рабдомиолиза, а также следует контролировать концентрацию креатининкиназы. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить, если наблюдается заметное повышение уровня креатининкиназы или диагностирована или подозревается миопатия/рабдомиолиз. В соответствии с инструкциями по применению статинов могут потребоваться более низкие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

**Ибрутиниб:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, увеличивают концентрацию ибрутиниба в плазме и могут повышать риск токсичности. Если комбинации нельзя избежать, уменьшите дозу ибрутиниба до 280 мг один раз в день

(две капсулы) на время применения ингибитора и обеспечьте тщательный клинический мониторинг.

Эверолимус: несмотря на то, что соответствующие исследования *in vivo* и *in vitro* не проводились, считается, что флуконазол способен повышать концентрации эверолимуса в сыворотке крови за счет угнетения CYP3A4.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом ангиотензин-II рецепторов. Необходим регулярный контроль артериального давления.

Луразидон: умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как флуконазол, могут повышать концентрацию луразидона в плазме. Если одновременного применения нельзя избежать, уменьшите дозу луразидона, как указано в инструкции по применению луразидона.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):  $C_{max}$  и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23 % и 81 %, соответственно при одновременном применении с флуконазолом по сравнению с введением только флурбипрофена. Аналогичным образом  $C_{max}$  и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофена] увеличивались на 15 % и 82 %, соответственно, когда флуконазол вводили совместно с рацемическим ибупрофеном (400 мг) по сравнению с введением только рацемического ибупрофена.

Хотя это специально не изучалось, флуконазол может увеличивать системное воздействие других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендуется частый мониторинг побочных эффектов и токсичности, связанных с НПВП. Может потребоваться корректировка дозы НПВС.

Олапариб: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как флуконазол, повышают концентрацию олапариба в плазме крови. Их одновременное применение не рекомендовано. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо сократить дозу олапариба до 200 мг два раза в сутки.

Пероральные контрацептивы: было проведено два фармакокинетических исследования применения комбинированного перорального контрацептива на фоне многократного приема флуконазола. При одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном применении 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличиваются на 40 % и 24 % соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может

оказать влияние на эффективность комбинированного перорального противозачаточного средства.

Фенитоин: флуконазол подавляет метаболизм фенитоина в печени. Одновременное повторное введение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно вызывало увеличение  $AUC_{24}$  фенитоина на 75% и  $C_{min}$  128%. При одновременном применении следует контролировать уровни концентрации фенитоина в сыворотке, чтобы избежать токсичности фенитоина.

Ивакафтор (отдельно или в сочетании с препаратами того же терапевтического класса): совместное применение с ивакафтором, потенцирующим регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), увеличивает воздействие ивакафтора в 3 раза, а воздействие гидроксиметил-ивакафтора (M1) — в 1,9 раза. Необходимо уменьшить дозу ивакафтора (отдельно или в комбинации), в соответствии с инструкциями по применению ивакафтора (отдельно или в комбинации).

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены приема флуконазола после трехмесячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к увеличенному метаболизму преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению сывороточных концентраций последнего до 80 %. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Пациентов, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать. При комбинированной терапии следует учитывать симптомы токсичности рифабутина.

Саквинавир:  $AUC$  повышается приблизительно на 50 %,  $C_{max}$  — на 55 %, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50 % в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием Р-гликопротеина. Может потребоваться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол, при одновременном применении, приводит к увеличению периода полувыведения пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида).

При одновременном применении с флуконазолом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови и, при необходимости, своевременное снижение дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего в 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса внутривенно. Описаны случаи нефротоксичности. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Теofilлин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18 %. При назначении флуконазола пациентам, принимающим теофиллин в высоких дозах, или пациентам с повышенным риском развития токсического действия теофиллина, следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может потребоваться коррекция дозы тофацитиниба до 5 мг один раз в сутки.

Толваптан: экспозиция толваптана значительно увеличивается (AUC на 200%, C<sub>max</sub> на 80%) при совместном применении толваптана, субстрата CYP3A4, и флуконазола, умеренного ингибитора CYP3A4. При этом существует риск значительного увеличения частоты развития нежелательных явлений, в частности, таких как повышенный диурез, дегидратация и острая почечная недостаточность. При одновременном применении данных препаратов следует уменьшить дозу толваптана и внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: при пероральном применении флуконазол снижает клиренс зидовудина примерно на 45% и повышает  $C_{max}$  и AUC зидовудина на 84 и 74%, соответственно. Кроме того, при одновременном применении с флуконазолом отмечалось удлинение периода полувыведения зидовудина примерно на 128%. Пациенты, получающие такую комбинацию лекарственных средств, должны находиться под наблюдением с целью выявления нежелательных реакций, связанных с применением зидовудина. При необходимости возможно снижение дозы зидовудина. Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки в течение 2,5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг в сутки в течение 4 дней) у 8 здоровых испытуемых мужского пола привело к увеличению  $C_{max}$  и AUC<sub>t</sub> вориконазола на 57 % (90% ДИ: 20%, 107%) и 79 % (90% ДИ: 40%, 128%), соответственно. Неизвестно, приводит ли снижение дозы и/или частоты применения вориконазола или флуконазола к устранению данного эффекта. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется. Мониторинг нежелательных явлений, связанных с вориконазолом, рекомендуется, если вориконазол используется последовательно после применения флуконазола.

### **Особые указания**

#### *Tinea capitis*

По данным исследования применения флуконазола для лечения *tinea capitis* у детей эффективность последнего не превышала эффективность гризеофульвина, а общий показатель эффективности лечения составил <20%. Поэтому Дифлюкан не следует применять для лечения *tinea capitis*.

#### Криптококкоз

Доказательств эффективности флуконазола в лечении криптококкоза других локализаций (например, легочного криптококкоза и криптококкоза кожи) недостаточно, поэтому рекомендаций по дозированию для лечения таких заболеваний нет.

### Глубокие эндемические микозы

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

### Почки

У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять Дифлюкан (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Недостаточность надпочечников

Установлено, что кетоконазол вызывает недостаточность надпочечников, что также в редких случаях может быть применимо и к флуконазолу. Недостаточность надпочечников, связана с сопутствующим лечением преднизолоном (см. раздел «Влияние флуконазола на другие лекарственные средства»).

### Гепатобилиарная система

У пациентов с нарушением функции печени следует с осторожностью применять Дифлюкан.

В редких случаях применение флуконазола может сопровождаться развитием серьезных токсических реакций со стороны печени, в том числе с летальным исходом. Риск развития подобных реакций увеличивается при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний. В случаях, когда развитие гепатотоксичности было связано с применением флуконазола, корреляции между состоянием пациента и суточной дозой препарата, длительностью лечения, возрастом и полом пациента выявлено не было. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно носило обратимый характер.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, которые могут свидетельствовать о серьезном поражении печени (выраженная слабость, анорексия, постоянная тошнота,

рвота и желтуха). При возникновении указанных выше симптомов следует немедленно прекратить применение флуконазола и проконсультироваться с врачом.

#### Сердечно-сосудистая система

Прием некоторых азолов, в том числе и флуконазола, ассоциировался с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Флуконазол удлиняет интервал QT путем ингибирования тока ионов через выпрямляющие калиевые каналы ( $I_{Kr}$ ). Удлинение интервала QT, вызываемое другими лекарственными препаратами (такими как амиодарон), может быть усилено ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В период пострегистрационного наблюдения у пациентов, применявших флуконазол, отмечались очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsade de pointes*). Данные случаи регистрировались у пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, а также при одновременном применении других лекарственных средств, которые также могли вызвать развитие данных осложнений. Пациенты с гипокалиемией и тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и полиморфной желудочковой тахикардии.

Дифлюкан следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями. Одновременное применение с флуконазолом других лекарственных средств, которые пролонгируют интервал QT и метаболизируются при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Галофантрин

Установлено, что галофантрин является субстратом изофермента CYP3A4 и пролонгирует интервал QTc при применении в рекомендуемых терапевтических дозах. В связи с чем, одновременное применение галофантрина и флуконазола не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Дерматологические реакции

В редких случаях при применении флуконазола у пациентов развивались эксфолиативные кожные реакции по типу синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Была зафиксирована лекарственная реакция с эозинофилией и системными



симптомами (DRESS-синдром). Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. Если у пациента с поверхностной грибковой инфекцией при приеме флуконазола появляется кожная сыпь, следует прекратить дальнейшее применение препарата. Если у пациента с инвазивной / системной грибковой инфекцией появляется сыпь на коже, следует тщательно наблюдать за его состоянием, а в случае развития буллезных высыпаний или мультиформной эритемы необходимо прекратить применение флуконазола.

#### Гиперчувствительность

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

#### Цитохром P450

Флуконазол является умеренным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Помимо этого, флуконазол является сильным ингибитором изофермента CYP2C19. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние пациентов, одновременно принимающих Дифлюкан и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Терфенадин

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозах <400 мг в сутки (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Кандидоз

Исследования показали растущую распространенность инфекций, вызванных другими видами *Candida*, кроме *C. albicans*. Эти виды, как правило, обладают природной резистентностью (например, *C. krusei* и *C. auris*) или демонстрируют сниженную чувствительность к флуконазолу (*C. glabrata*). Такие инфекции могут потребовать альтернативной противогрибковой терапии вследствие неэффективности лечения. Поэтому специалистам, назначающим лечение, следует учитывать распространенность резистентности к флуконазолу среди разных видов *Candida*.

#### Вспомогательные вещества

Капсулы Дифлюкан содержат лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общей недостаточностью

лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать это лекарство.

Каждая капсула препарата Дифлюкан содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть содержание натрия не существенно.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами***

Исследования влияния флуконазола на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводились.

При применении препарата необходимо учитывать возможность развития головокружения или судорог (см. раздел «Побочное действие») и рекомендовать при развитии любого из этих симптомов не садиться за руль автомобиля и не приступать к работе с механическим оборудованием.

**Форма выпуска**

Капсулы 50 мг: по 7 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Капсулы 150 мг: по 1 или 4 капсулы в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; 1 блистер по 1 или 4 капсулы; 2 блистера по 1 капсуле; 3 блистера по 4 капсулы вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Срок годности**

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту врача.

**Производитель**

Фарева Амбуаз, Франция

Адрес: Зон Эндюстриэль-29 рут дез Эндюстри, 37530 Посе-Сюр Сис, Франция.

**Держатель регистрационного сертификата**

«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн», 235, ул. Восток 42, 10017 Нью-Йорк, США