

Краткая характеристика лекарственного средства

1. Название лекарственного препарата: ДИФЛЮЗОЛ

2. Количественный и качественный состав

действующие вещества: флуконазола, в пересчете на 100 % вещество 150 мг.

вспомогательные вещества: кальция стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А).

состав оболочки капсулы: желатин, патентованный синий V (E 131), хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171).

3. Лекарственная форма. Капсулы.

4. Клиническая информация

4.1 Терапевтические показания

Острый вагинальный кандидоз, когда местная терапия неуместна.

Кандидозный баланит, когда местная терапия неуместна.

4.2 Способ применения и дозы

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

Взрослые.

Препарат принимать перорально в дозе 150 мг однократно.

Пациенты пожилого возраста.

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

Нарушения функции почек.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном применении препарата корректировать дозу данной категории пациентов нет необходимости.

Нарушение функции печени.

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

Дети.

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любым из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сутки и выше (согласно результатам исследования взаимодействия многократного применения).
- Одновременное применение флуконазола и других лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 (например, цизаприда, астемизола, пимозида, хинидина и эритромицина).

4.4 Специальные предупреждения и особые меры предосторожности

Дерматофития. Согласно результатам исследования флуконазола для лечения дерматофитий у детей, флуконазол не превышает гризеоульфин 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 поводу режима дозирования для лечения таких заболеваний нет.

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

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

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

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

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

Сердечно-сосудистая система. Некоторые азолы, в том числе и флуконазол, ассоциируются с удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении флуконазола. Такие сообщения касались пациентов с тяжелыми заболеваниями при сочетании многих факторов риска, таких как структурные заболевания сердца, нарушение электролитного обмена и одновременное применение других лекарственных средств, которые влияют на интервал QT. Флуконазол следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Одновременное применение вместе с лекарственными средствами, которые пролонгируют интервал QTс и метаболизируются с помощью фермента CYP3A4 цитохрома P450, противопоказано.

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

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

Гиперчувствительность. В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций.

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

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

4.5 Взаимодействия

Противопоказано совместное применение флуконазола и нижеуказанных лекарственных средств.

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

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

Астемизол: совместное применение флуконазола и астемизола может снизить клиренс астемизола. Вызванное этим повышение концентрации астемизола в плазме крови может привести к удлинению интервала QT и редко – к пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и астемизола противопоказано.

Пимозид и хинидин: совместное применение флуконазола и пимозида или хинидина может привести к угнетению метаболизма пимозида или хинидина, хотя соответствующих исследований *in vitro* и *in vivo* не проводили. Повышение концентрации пимозида или хинидина в плазме крови может вызывать удлинение интервала QT и редко привести к развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременное применение флуконазола и пимозида или хинидина противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение эритромицина и флуконазола потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт») и, как следствие, к внезапному сердечному летальному исходу. Применение комбинации данных 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 потенциально может приводить к повышению риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), и, как следствие, к внезапному сердечному летальному исходу. Следует избегать применения комбинации данных лекарственных средств.

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

Влияние других лекарственных средств на флуконазол.

Исследования взаимодействия продемонстрировали, что одновременное употребление пищи, циметидин, антациды или дальнейшее облучение всего тела для пересадки костного мозга, не имеет клинически значимого влияния на абсорбцию флуконазола при его пероральном применении.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводило к снижению AUC на 25 % и сокращало период полувыведения флуконазола на 20 %. Поэтому для пациентов, которые применяют рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола.

Влияние флуконазола на другие лекарственные средства.

Флуконазол является мощным ингибитором изофермента 2C9 цитохрома P450 (CYP) и умеренным ингибитором CYP3A4. Флуконазол является ингибитором CYP2C19. В придачу к наблюдаемым/документально подтвержденным взаимодействиям, описанным ниже, при одновременном применении с флуконазолом существует риск повышения в плазме крови концентраций других соединений, которые метаболизируются CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому применять такие комбинации препаратов следует с осторожностью; при этом необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов. Угнетающее действие флуконазола на ферменты сохраняется в течение 4-5 суток после его применения в связи с его длительным периодом полувыведения.

Альфентанил: во время одновременного применения альфентанила в дозе 20 мкг/кг и флуконазола в дозе 400 мг здоровым добровольцам наблюдалось двукратное увеличение AUC₁₀, возможно из-за ингибирования CYP3A4. Может быть необходима коррекция дозы альфентанила.

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

Амфотерицин В: одновременное применение флуконазола и амфотерицина В инфицированным мышам с нормальным иммунитетом и инфицированным мышам со сниженным иммунитетом привело к таким результатам: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции *C. albicans*, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции

Cryptococcus neoformans и антагонизм двух препаратов при системной инфекции *Aspergillus fumigatus*. Клиническое значение результатов, полученных в ходе этих исследований, неизвестно.

Антикоагулянты: как и при применении других азольных противогрибковых средств, при одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений (гематом, носового кровотечения, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и мелены) в сочетании с удлинением протромбинового времени. При одновременном применении флуконазола и варфарина наблюдалось двукратное повышение протромбинового времени, вероятно, вследствие угнетения метаболизма варфарина через CYP2C9. Следует тщательно контролировать протромбиновое время у пациентов, которые одновременно применяют кумариновые антикоагулянты. Может быть необходима коррекция дозы варфарина.

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

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

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и вызывает повышение уровня карбамазепина в сыворотке крови на 30 %. Существует риск развития проявлений токсичности со стороны карбамазепина. Может быть необходима коррекция 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 потенциально может повышать системную экспозицию блокаторов кальциевых каналов. Рекомендован тщательный мониторинг относительно развития побочных реакций.

Целекоксиб: при одновременном применении флуконазола (200 мг в сутки) и целекоксиба (200 мг) C_{max} и AUC целекоксиба повышались на 68 % и 134 % соответственно. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может быть необходимым снижение дозы целекоксиба в два раза.

Циклофосфамид: одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в

сыворотке крови. Эти препараты можно применять одновременно, учитывая риск повышения концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. *Фентанил*: сообщалось об одном летальном случае интоксикации фентанилом вследствие возможного взаимодействия фентанила и флуконазола. Исследования продемонстрировали, что флуконазол значительно замедляет элиминацию фентанила. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Может быть необходимой коррекция дозы фентанила.

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

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

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

Эверолимус: хотя исследования *in vitro* и *in vivo* не проводили, флуконазол может повышать концентрацию эверолимусу в сыворотке крови из-за угнетения CYP3A4.

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

Такролимус: флуконазол может повышать концентрации такролимуса в сыворотке крови до 5 раз при его пероральном применении из-за угнетения метаболизма такролимуса ферментом CYP3A4 в кишечнике. При внутривенном применении такролимуса не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики. Повышенные уровни такролимуса ассоциируются с нефротоксичностью. Дозу такролимуса для перорального применения следует снижать в зависимости от концентрации такролимуса.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к

рецепторам ангиотензина II во время применения лозартана. Рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг артериального давления у пациентов.

Метадон: флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. При одновременном применении метадона и флуконазола может быть необходима коррекция дозы метадона.

Нестероидные противовоспалительные препараты: при одновременном применении с флуконазолом C_{\max} и AUC флурбипрофена повышались на 23 % и 81 % соответственно в сравнении с соответствующими показателями при применении только флурбипрофена. Аналогично при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг) C_{\max} и AUC фармакологически активного изомера S-(+)-ибупрофена повышались на 15 % и 82 % соответственно в сравнении с такими показателями при применении только рацемического ибупрофена.

Хотя специальных исследований не проводили, флуконазол потенциально способен повышать системную экспозицию других НПВП, которые метаболизируются CYP2C9 (например, напроксена, лорноксикама, мелоксикама, диклофенака). Рекомендовано периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может быть необходима коррекция дозы НПВП.

Фенитоин: флуконазол угнетает метаболизм фенитоина в печени. Одновременное многократное применение 200 мг флуконазола и 250 мг фенитоина внутривенно приводит к повышению AUC₂₄ фенитоина на 75 % и C_{\min} на 128 %. При одновременном применении этих лекарственных средств следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови во избежание развития токсического действия фенитоина.

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

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

Саквинавир: флуконазол повышает AUC и C_{\max} саквинавира приблизительно на 50 % и 55 % соответственно из-за угнетения метаболизма саквинавира в печени ферментом CYP3A4 и из-за ингибирования Р-гликопротеина. Взаимодействия между флуконазолом и саквинавиром/ритонавиром не

исследовались, поэтому они могут быть более выраженными. Может быть необходима коррекция дозы саквинавира.

Производные сульфонилмочевины: при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины (хлорпроамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида) при их применении здоровым добровольцам. Рекомендуется проводить частый контроль сахара в крови и соответственным образом понижать дозу производных сульфонилмочевины при одновременном применении с флуконазолом.

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

Алкалоиды барвинка: хотя соответствующие исследования не проводились, флуконазол, вероятно, из-за ингибирования CYP3A4 может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови (например, винкристина и винбластина), что приводит к развитию нейротоксических эффектов.

Витамин А: сообщалось, что у пациента, который одновременно применял трансретиноевую кислоту (кислотная форма витамина А) и флуконазол, наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС в форме псевдотумора головного мозга; данный эффект исчез после отмены флуконазола. Эти лекарственные средства можно применять одновременно, но следует помнить о риске возникновения побочных реакций со стороны ЦНС.

Вориконазол (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола перорально (по 400 мг каждые 12 часов на протяжении 1 дня, потом по 200 мг каждые 12 часов на протяжении 2,5 дня) и флуконазола перорально (400 мг в первый день, потом по 200 мг каждые 24 часа на протяжении 4 дней) 8 здоровым добровольцам мужского пола привело к повышению C_{max} и AUC₀₋₂₄ вориконазола в среднем до 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 такого эффекта. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдение по развитию побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол повышает C_{max} и AUC зидовудина на 84 % и 74 % соответственно, что обусловлено снижением клиренса зидовудина приблизительно на 45 % при его пероральном применении. Период полувыведения зидовудина был также продлен приблизительно на 128 % после применения комбинации флуконазола и зидовудина. За пациентами, которые применяют такую комбинацию лекарственных средств, следует

наблюдать касательно развития побочных явлений, связанных с применением зидовудина. Можно рассмотреть целесообразность снижения дозы зидовудина.

Азитромицин: в исследованиях по оценке влияния азитромицина и флуконазола на фармакокинетику друг друга при их одновременном пероральном разовом применении в дозах 1200 мг и 800 мг соответственно, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не было выявлено.

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: сопутствующее применение с ивакафтором, усилителем муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), повышает экспозицию ивакафтора в 3 раза, а гидроксиметиливакафтора (M1) – в 1,9 раза. Для пациентов, которые одновременно применяют умеренные ингибиторы СYP3A, такие как флуконазол и эритромицин, рекомендуется снижение дозы ивакафтора до 150 мг один раз в сутки.

Амиодарон. Сопутствующее введение флуконазола с амиодароном может привести к удлинению QT. Следует проявлять осторожность, если необходимо использовать флуконазол и амиодарон, особенно при высокой дозе флуконазола (800 мг).

Гидрохлоротиазид. В исследовании фармакокинетического взаимодействия, совместное введение гидрохлоротиазида с несколькими дозами флуконазола, увеличивало концентрацию флуконазола в плазме у здоровых добровольцев на 40 %.

4.6 Применение во время беременности и кормления грудью

Исследования показали повышенный риск спонтанного аборта у женщин, получавших флуконазол в течение первого триместра. Сообщалось о многочисленных врожденных патологиях у новорожденных (включая брадикардию, дисплазию ушной раковины, чрезмерное увеличение переднего темечка, искривление бедра, плечелоктевой синостоз), матери которых принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг/сутки) в течение, по крайней мере, трех или более месяцев для лечения кокцидиоидоза. Связь между применением флуконазола и этими случаями не установлена.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

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, которые потенциально угрожают жизни.

Флуконазол проникает в грудное молоко и достигает концентрации ниже, чем в плазме крови.

Кормление грудью можно продолжать после однократного применения обычной дозы флуконазола, которая составляет 200 мг или меньше.

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Исследования влияния препарата Дифлюзол® на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводили.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог во время применения флуконазола. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

4.8 Побочные действия

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

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

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: анафилаксия.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Психические нарушения.

Нечасто: бессонница, сонливость.

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль.

Нечасто: судороги, головокружение, парестезии, нарушение вкуса.

Редко: тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Нечасто: вертиго.

Со стороны сердца.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

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

Нечасто: запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту.

Гепатобилиарные расстройства.

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

Нечасто: холестаза, желтуха, повышение уровня билирубина.

Редко: печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный некроз, гепатиты, гепатоцеллюлярное поражение.

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Часто: сыпь.

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

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Нечасто: миалгия.

Общие расстройства и реакции в месте введения.

Нечасто: повышенная утомляемость, недомогание, астения, лихорадка.

Дети.

Частота и характер побочных реакций и отклонений от нормы результатов лабораторных анализов в ходе клинических исследований при участии детей сопоставимы с такими у взрослых.

4.9 Передозировка

Сообщали о передозировке флуконазолом; одновременно сообщали о галлюцинациях и параноидальном поведении.

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

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

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамика

Механизм действия.

Флуконазол, противогрибковый препарат класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление

грибкового 14 альфа-ланостерол-деметирирования, опосредованного цитохромом P450, 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 P450, чем к различным системам ферментов цитохрома P450 млекопитающих.

Применение флуконазола в дозе 50 мг в сутки в течение 28 дней не влияет на уровень тестостерона в плазме крови у мужчин или на уровень эндогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг в сутки не оказывает клинически значимого влияния на уровень эндогенных стероидов или на ответ на стимуляцию АКТГ у здоровых добровольцев мужского пола.

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

Чувствительность *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонстрирует противогрибковую активность 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* к нему резистентный.

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

Взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Согласно результатам исследований на животных, существует корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией 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 положительным клиническим ответом на лечение орального кандидоза и в меньшей степени – кандидемии. Аналогично лечению инфекций, вызванных штаммами, к которым флуконазол демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), менее удовлетворительно.

Механизм резистентности.

Микроорганизмы рода *Candida* демонстрируют многочисленные механизмы резистентности к азольным противогрибковым средствам. Флуконазол демонстрирует высокую МИК против штаммов грибов, которые имеют один или более механизмов резистентности, что отрицательно влияет на эффективность *in vivo* и в клинической практике. Сообщалось о случаях развития суперинфекции *Candida spp.*, другими чем *C. Albicans* видами, которые часто нечувствительны к флуконазолу (например *Candida krusei*).

Для лечения таких случаев следует применять альтернативные противогрибковые средства.

5.2 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 внутривенном введении препарата. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата при его пероральном применении. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1,5 часа после приема препарата. Концентрация препарата в плазме крови пропорциональна дозе. Равновесная концентрация на уровне 90 % достигается на второй день лечения при применении в первый день нагрузочной дозы, вдвое превышающей обычную суточную дозу.

Распределение.

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

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

Высокие концентрации флуконазола в коже, превышающие сывороточные, достигаются в роговом слое, эпидермисе, дерме и поте. Флуконазол накапливается в роговом слое. При применении дозы 50 мг 1 раз в сутки концентрация флуконазола после 12 дней лечения составила 73 мкг/г, а через 7 дней после завершения лечения концентрация все еще составляла 5,8 мкг/г. При применении дозы 150 мг 1 раз в неделю концентрация флуконазола на 7 день лечения составила 23,4 мкг/г; через 7 дней после применения следующей дозы концентрация все еще составляла 7,1 мкг/г.

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

Биотрансформация

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

Выведение.

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

дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Циркулирующих метаболитов не обнаружено.

Длительный период полувыведения из плазмы крови дает возможность разового применения препарата при вагинальном кандидозе, а также применение препарата 1 раз в неделю при других показаниях.

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин) период полувыведения увеличивается с 30 часов до 98 часов. Поэтому этой категории пациентов необходимо 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 %.

Пациенты пожилого возраста.

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

6. Фармацевтические характеристики

6.1 Вспомогательные вещества

Кальция стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А).

6.2 Несовместимость

Сведения отсутствуют.

6.3 Срок хранения

4 года.

6.4 Условия хранения

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

6.5 Тип и вместимость упаковки

Капсулы по 150 мг № 1 в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с печатью лакированной, 1 блистер в пачке.

7. Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

8. Держатель регистрационного сертификата

ПАО «Киевмедпрепарат».

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.